

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 37 739.1

**Anmeldetag:** 17. August 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Inhalative Arzneimittel enthaltend ein neues  
Anticholinergikum in Kombination mit  
Corticosteroiden und Betamimetika

**IPC:** A 61 K 31/5375

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

## **Inhalative Arzneimittel enthaltend ein neues Anticholinergikum in Kombination mit Corticosteroiden und Betamimetika**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis eines neuen Anticholinergikums, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

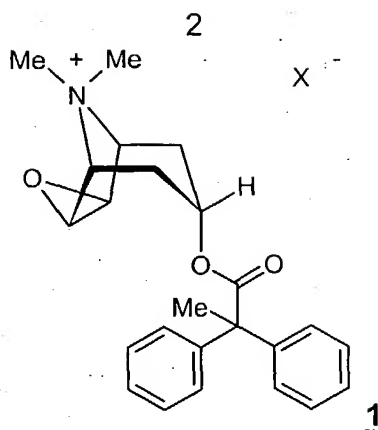
### Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen für die Inhalation auf der Basis eines neuen Anticholinergikums, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen gezeigt werden, wenn ein neues Anticholinergikum gemeinsam mit einem oder mehreren Corticosteroiden und gemeinsam mit ein oder mehreren Betamimetika zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Dadurch lassen sich unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei der Applikation von Corticosteroiden und Betamimetika auftreten können, vermindern.

Die vorstehend genannten Effekte können sowohl bei gleichzeitiger Applikation innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation der drei Wirkstoffkomponenten in getrennten Formulierungen beobachtet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der Wirkstoffbestandteile in einer einzigen Formulierung. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden erfindungsgemäß bevorzugt inhalativ appliziert.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der Formel 1



worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

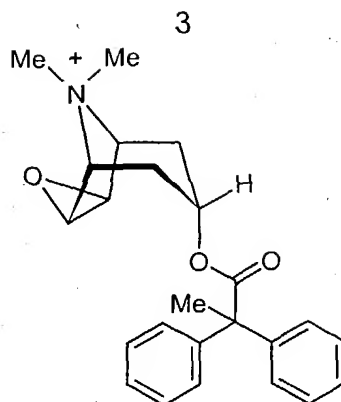
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem X<sup>-</sup> für Bromid steht.

Die Salze der Formel 1 sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt. Eine Bezugnahme auf die Salze der Formel 1 schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls erhältliche Hydrate und Solvate mit ein.

Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



durch Verwendung der Bezeichnung 1' zu erkennen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation 1' mit ein.

- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 10 Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone. Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide 2 auch nur die Bezeichnung Steroide 2 verwendet.

15

Eine Bezugnahme auf Steroide 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate 2', die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate 2' werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfbenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel 2 auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

20

- Als Betamimetika 3 kommen erfindungsgemäß Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-{{2-{{3-(2-phenylethoxy)propyl}sulfonyl}ethyl}-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 25
- 30

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,  
 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol oder  
 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol in Betracht.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden als Betamimetika 3 in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination eingesetzt Formoterol, Salmeterol,  
 4-Hydroxy-7-[2-{{2-{{3-(2-phenylethoxy)propyl}sulfonyl}ethyl}-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol oder  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

Als Betamimetika 3 kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt Salmeterolsalze oder Formoterolsalze in Betracht. Eine Bezugnahme auf den Begriff Betamimetika 3 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere oder deren Gemische mit ein. Beispielsweise schließt eine Bezugnahme auf die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 3, die Salze des Salmeterols und Formoterols, dementsprechend die jeweiligen enantiomeren Salze des *R*-Salmeterols, *S*-Salmeterols, *R,R*-Formoterols, *S,S*-Formoterols, *R,S*-Formoterols, *S,R*-Formoterols sowie deren Gemische mit ein, wobei den enantiomeren Salzen des *R*-Salmeterols und *R,R*-Formoterols eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verbindungen 3 können erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Hydrate oder Solvate vorliegend.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen 3 eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Betamimetika 3 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus

den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure, Zimtsäure, 4-Phenylzimtsäure, Diflunisal oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 3 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika 3 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat, 4-Phenylcinnamat, Diflunisal und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 3 im Falle des Salmeterols ausgewählt aus denjenigen Salzen, die eine Löslichkeit in Wasser von von 0,1 mg/ml oder weniger, bevorzugt 0,05 mg/ml oder weniger, besonders bevorzugt 0,04 mg/ml oder weniger aufweisen.

Indiesem Zusammenhang seien als besonders bevorzugte Salze des Almeterols das Xinafoat, das 4-Phenylcinnamat und das Diflunisal genannt. Besonders bevorzugte Salze 3 des Salmeterols weisen in Wasser eine Löslichkeit von 0,035 mg/ml oder weniger auf, wie beispielsweise das 4-Phenylcinnamat oder das Diflunisal.

Besonders bevorzugt sind die Salze von 3 im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Betamimetika, so wird dies durch eine Bezugnahme auf Verbindungen 3' erkennbar. Beispielsweise wird unter den erfindungsgemäß bevorzugten, nicht in der Salzform vorliegenden Betamimetika 3' die freie Base des Formoterols oder des Salmeterols verstanden, wohingegen es sich bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 3 beispielsweise um Salmeterolxinafoat, Salmeterol-4-phenylcinnamat oder Formoterolfumarat handelt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Betamimetika 3 gegebenenfalls auch bezeichnet als Sympathomimetika oder Beta-2-Rezeptor-Agonisten ( $\beta$ -2-Agonisten). All diese Bezeichnungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als äquivalent anzusehen.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt erfindungsgemäß auf inhalativem Wege. Hierbei können erfindungsgemäß bevorzugt geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1, 2 und 3 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein  
5 oder mehrere Salze 1, ein oder mehrere Verbindungen 2 und ein oder mehrere  
Verbindungen 3, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei  
können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform, in  
zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß  
bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in einer einzigen  
10 Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches  
neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 einen pharmazeutisch  
verträglichen Trägerstoff enthält. Ein weitere Aspekt der vorliegenden Erfindung  
15 betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2  
und 3 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1, 2 und 3 zur  
Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 enthaltenden  
20 Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven  
Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven  
Lungenerkrankungen (COPD) durch simultane oder sukzessive Applikation. Ferner  
können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines  
Arzneimittels zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder allergischer  
25 Alveolitis (Farmers Lung) durch simultane oder sukzessive Applikation Verwendung  
finden. Eine Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen erfolgt nur  
dann nicht, wenn eine Behandlung mit einem der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe  
kontraindiziert ist.

30 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung  
therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1, 2 und  
3 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,  
insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen  
(COPD), sofern eine Behandlung mit Steroiden oder Betamimetika aus  
35 therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive  
Applikation. Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive  
Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender  
Arzneimittel 1, 2 und 3 zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder  
allergischer Alveolitis (Farmers Lung).

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 können die Bestandteile 1, 2 und 3 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein. Beispielsweise enthalten die

erfindungsgemäßen Arzneimittel die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in einer solchen Menge, daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1, 2 und 3 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg entspricht.

Die Verhältnisse, in denen die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1, 2 und 3 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1, 2 und 3 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1' und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:250 bis 250:1, bevorzugt von 1:150 bis 150:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkompositionen, die neben 1' eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone, ST-126 und Ciclesonide als Steroid 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1' zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 1:40 bis 40:1, ferner bevorzugt von 1:30 bis 30:1.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und eines der vorstehend genannten bevorzugt zur Anwendung gelangenden Steroide 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel, enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, dass 1' und 2 gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 700µg, bevorzugt von 40 bis 600µg, bevorzugt von 50 bis 500µg, bevorzugt von 40 bis 500µg, besonders bevorzugt von 50 bis 400µg pro Einmalgabe enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und Steroid 2, dass die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg,

165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, dass vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa  $\pm 2,5\mu\text{g}$ , insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfasst. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1' und Steroid 2 enthalten, dass pro Einmalgabe 16,5µg 1' und 25µg 2, 16,5µg 1' und 25µg 2, 16,5µg 1' und 50µg 2, 16,5µg 1' und 100µg 2, 16,5µg 1' und 150µg 2, 16,5µg 1' und 200µg 2, 16,5µg 1' und 250µg 2, 33,0µg 1' und 25µg 2, 33,0µg 1' und 50µg 2, 33,0µg 1' und 100µg 2, 33,0µg 1' und 150µg 2, 33,0µg 1' und 200µg 2, 33,0µg 1' und 250µg 2, 49,5µg 1' und 25µg 2, 49,5µg 1' und 50µg 2, 49,5µg 1' und 100µg 2, 49,5µg 1' und 150µg 2, 49,5µg 1' und 200µg 2, 49,5µg 1' und 250µg 2, 82,6µg 1' und 25µg 2, 82,6µg 1' und 50µg 2, 82,6µg 1' und 100µg 2, 82,6µg 1' und 150µg 2, 82,6µg 1' und 200µg 2, 82,6µg 1' und 250µg 2, 165,1µg 1' und 25µg 2, 165,1µg 1' und 50µg 2, 165,1µg 1' und 100µg 2, 165,1µg 1' und 150µg 2, 165,1µg 1' und 200µg 2, 165,1µg 1' und 250µg 2, 206,4µg 1' und 25µg 2, 206,4µg 1' und 50µg 2, 206,4µg 1' und 100µg 2, 206,4µg 1' und 150µg 2, 206,4µg 1' und 200µg 2, 206,4µg 1' und 250µg 2, 412,8µg 1' und 25µg 2, 412,8µg 1' und 50µg 2, 412,8µg 1' und 100µg 2, 412,8µg 1' und 150µg 2, 412,8µg 1' und 200µg 2, 412,8µg 1' und 250µg 2 enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid verwendet wird und in der 2 für eines der vorstehend als bevorzugt offenbarten Steroide steht, entsprechen die vorstehen beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:

20µg 1 und 25µg 2, 20µg 1 und 50µg 2, 20µg 1 und 100µg 2, 20µg 1 und 150µg 2,  
 20µg 1 und 200µg 2, 20µg 1 und 250µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 50µg 2,  
 40µg 1 und 100µg 2, 40µg 1 und 150µg 2, 40µg 1 und 200µg 2,  
 40µg 1 und 250µg 2, 60µg 1 und 25µg 2, 60µg 1 und 50µg 2, 60µg 1 und 100µg 2,  
 5 60µg 1 und 150µg 2, 60µg 1 und 200µg 2, 60µg 1 und 250µg 2, 100µg 1 und 25µg 2,  
 100µg 1 und 50µg 2, 100µg 1 und 100µg 2, 100µg 1 und 150µg 2, 100µg 1 und  
 200µg 2, 100µg 1 und 250µg 2, 200µg 1 und 25µg 2, 200µg 1 und 50µg 2, 200µg 1  
 und 100µg 2, 200µg 1 und 150µg 2, 200µg 1 und 200µg 2, 200µg 1 und 250µg 2,  
 250µg 1 und 25µg 2, 250µg 1 und 50µg 2, 250µg 1 und 100µg 2, 250µg 1 und 150µg  
 10 2, 250µg 1 und 200µg 2, 250µg 1 und 250µg 2, 500µg 1 und 25µg 2, 500µg 1 und  
 50µg 2, 500µg 1 und 100µg 2, 500µg 1 und 150µg 2, 500µg 1 und 200µg 2, 500µg 1  
 und 250µg 2, enthalten sind.

Gleichzeitig kann das Verhältnis von 1 zu 3 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis  
 15 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1,  
 besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1 liegen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 3' im Falle von  
 beispielsweise Formoterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in  
 20 einem Bereich von etwa 1:10 bis 300:1, bevorzugt 1:5 bis 200:1, bevorzugt 1:3 bis  
 150:1, besonders bevorzugt von 1:2 bis 100:1 liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können  
 bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 3 das pharmakologisch  
 25 aktive Kation 1' und Formoterol 3' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:  
 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1,  
 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1,  
 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1,  
 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1,  
 30 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1,  
 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1,  
 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, 99:1, 100:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen  
 35 aus 1 und 3 erfolgt üblicherweise so, daß das pharmakologisch aktive Kation 1' und  
 Formoterol 3' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis  
 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg,  
 erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 600µg, bevorzugt von 40 bis 500µg enthalten  
 sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 3 eine solche Menge an Kation 1' und Formoterol 3', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 10µg, 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa  $\pm 2,5 \mu\text{g}$ , insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 3' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 3 eine solche Menge an Kation 1' und Formoterol 3' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise 8,3µg 1' und 2,5µg 3', 8,3µg 1' und 4,9µg 3', 8,3µg 1' und 9,8µg 3', 8,3µg 1' und 14,7µg 3', 8,3µg 1' und 19,6µg 3', 8,3µg 1' und 24,4µg 3', 16,5µg 1' und 2,5µg 3', 16,5µg 1' und 4,9µg 3', 16,5µg 1' und 9,8µg 3', 16,5µg 1' und 14,7µg 3', 16,5µg 1' und 19,6µg 3', 16,5µg 1' und 24,4µg 3', 33,0µg 1' und 2,5µg 3', 33,0µg 1' und 4,9µg 3', 33,0µg 1' und 9,8µg 3', 33,0µg 1' und 14,7µg 3', 33,0µg 1' und 19,6µg 3', 33,0µg 1' und 24,4µg 3', 49,5µg 1' und 2,5µg 3', 49,5µg 1' und 4,9µg 3', 49,5µg 1' und 9,8µg 3', 49,5µg 1' und 14,7µg 3', 49,5µg 1' und 19,6µg 3', 49,5µg 1' und 24,4µg 3', 82,6µg 1' und 2,5µg 3', 82,6µg 1' und 4,9µg 3', 82,6µg 1' und 9,8µg 3', 82,6µg 1' und 14,7µg 3', 82,6µg 1' und 19,6µg 3', 82,6µg 1' und 24,4µg 3', 165,1µg 1' und 2,5µg 3', 165,1µg 1' und 4,9µg 3', 165,1µg 1' und 9,8µg 3', 165,1µg 1' und 14,7µg 3', 165,1µg 1' und 19,6µg 3', 165,1µg 1' und 24,4µg 3', 206,4µg 1' und 2,5µg 3', 206,4µg 1' und 4,9µg 3', 206,4µg 1' und 9,8µg 3', 206,4µg 1' und 14,7µg 3', 206,4µg 1' und 19,6µg 3', 206,4µg 1' und 24,4µg 3', 412,8µg 1' und 2,5µg 3', 412,8µg 1' und 4,9µg 3', 412,8µg 1' und 9,8µg 3', 412,8µg 1' und 14,7µg 3', 412,8µg 1' und 19,6µg 3', 412,8µg 1' und 24,4µg 3' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 3 die Wirkstoffkombination verwendet, in der das Salz 1 das Bromid darstellt und in der 3 für Formoterolfumarat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro

Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 3' den nachfolgenden pro  
 5 Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 3: 10µg 1 und 2,9µg 3, 10µg 1 und 5,7µg 3, 10µg 1 und 11,5µg 3, 10µg 1 und 17,2µg 3, 10µg 1 und 22,9µg 3, 10µg 1 und 28,5µg 3, 20µg 1 und 2,9µg 3, 20µg 1 und 5,7µg 3, 20µg 1 und 11,5µg 3, 20µg 1 und 17,2µg 3, 20µg 1 und 22,9µg 3, 20µg 1 und 28,5µg 3, 40µg 1 und 2,9µg 3, 40µg 1  
 10 und 5,7µg 3, 40µg 1 und 11,5µg 3, 40µg 1 und 17,2µg 3, 40µg 1 und 22,9µg 3, 40µg 1 und 28,5µg 3, 60µg 1 und 2,9µg 3, 60µg 1 und 5,7µg 3, 60µg 1 und 11,5µg 3, 60µg 1 und 17,2µg 3, 60µg 1 und 22,9µg 3, 60µg 1 und 28,5µg 3, 100µg 1 und 2,9µg 3, 100µg 1 und 5,7µg 3, 100µg 1 und 11,5µg 3, 100µg 1 und 17,2µg 3, 100µg 1 und 22,9µg 3, 100µg 1 und 28,5µg 3, 200µg 1 und 2,9µg 3, 200µg 1 und 5,7µg 3, 200µg 1  
 15 und 11,5µg 3, 200µg 1 und 17,2µg 3, 200µg 1 und 22,9µg 3, 200µg 1 und 28,5µg 3, 250µg 1 und 2,9µg 3, 250µg 1 und 5,7µg 3, 250µg 1 und 11,5µg 3, 250µg 1 und 17,2µg 3, 250µg 1 und 22,9µg 3, 250µg 1 und 28,5µg 3, 500µg 1 und 2,9µg 3, 500µg 1 und 5,7µg 3, 500µg 1 und 11,5µg 3, 500µg 1 und 17,2µg 3, 500µg 1 und 22,9µg 3, 500µg 1 und 28,5µg 3.

20 Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 3, die Wirkstoffkombination verwendet, in der 3 für Formoterolfumaratdihydrat steht und das Salz 1 das Bromid darstellt, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 3' den nachfolgenden pro

25 Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 3: 10µg 1 und 3µg 3, 10µg 1 und 6µg 3, 10µg 1 und 12µg 3, 10µg 1 und 18µg 3, 10µg 1 und 24µg 3, 10µg 1 und 30µg 3, 20µg 1 und 3µg 3, 20µg 1 und 6µg 3, 20µg 1 und 12µg 3, 20µg 1 und 18µg 3, 20µg 1 und 24µg 3, 20µg 1 und 30µg 3, 40µg 1 und 3µg 3, 40µg 1 und 6µg 3, 40µg 1 und 12µg 3, 40µg 1 und 18µg 3, 40µg 1 und 24µg 3, 40µg 1 und 30µg 3, 60µg 1 und 3µg  
 30 3, 60µg 1 und 6µg 3, 60µg 1 und 12µg 3, 60µg 1 und 18µg 3, 60µg 1 und 24µg 3, 60µg 1 und 30µg 3, 100µg 1 und 3µg 3, 100µg 1 und 6µg 3, 100µg 1 und 12µg 3, 100µg 1 und 18µg 3, 100µg 1 und 24µg 3, 100µg 1 und 30µg 3, 200µg 1 und 3µg 3, 200µg 1 und 6µg 3, 200µg 1 und 12µg 3, 200µg 1 und 18µg 3, 200µg 1 und 24µg 3, 200µg 1 und 30µg 3, 250µg 1 und 3µg 3, 250µg 1 und 6µg 3, 250µg 1 und 12µg 3,  
 35 250µg 1 und 18µg 3, 250µg 1 und 24µg 3, 250µg 1 und 30µg 3, 500µg 1 und 3µg 3, 500µg 1 und 6µg 3, 500µg 1 und 12µg 3, 500µg 1 und 18µg 3, 500µg 1 und 24µg 3, 500µg 1 und 30µg 3.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 3' im Falle von beispielsweise Salmeterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1, bevorzugt 1:20 bis 100:1, besonders bevorzugt von 1:15 bis 50:1 liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 3 das Kation 1' und Salmeterol 3' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 3 erfolgt üblicherweise so, daß das Kation 1' und Salmeterol 3' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 750µg, bevorzugt von 40 bis 700µg enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 3 eine solche Menge an 1' und Salmeterol 3', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa  $\pm 2,5$  µg, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 3' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 3 eine solche Menge an Kation 1' und Salmeterol 3' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise 8,3µg 1' und 12,5µg 3', 8,3µg 1' und 25µg 3', 8,3µg 1' und 50µg 3', 8,3µg 1' und 75µg 3', 8,3µg 1' und 100µg 3', 8,3µg 1' und 200µg 3', 16,5µg 1' und 12,5µg 3', 16,5µg 1' und 25µg 3', 16,5µg 1' und 50µg 3', 16,5µg 1' und 75µg 3', 16,5µg 1' und 100µg 3', 16,5µg 1' und 200µg 3', 33,0µg 1' und 12,5µg 3', 33,0µg 1' und 25µg 3', 33,0µg 1' und 50µg 3', 33,0µg 1' und 75µg 3', 33,0µg 1' und 100µg 3', 33,0µg 1' und 200µg 3', 49,5µg 1' und 12,5µg 3', 49,5µg 1' und 25µg 3', 49,5µg 1' und 50µg 3', 49,5µg 1' und 75µg 3', 49,5µg 1' und 100µg 3', 49,5µg 1' und 200µg 3', 82,6µg 1' und 12,5µg 3', 82,6µg 1' und 25µg 3', 82,6µg 1' und 50µg 3', 82,6µg 1' und 75µg 3', 82,6µg 1' und 100µg 3', 82,6µg 1' und 200µg 3', 165,1µg 1' und 12,5µg 3', 165,1µg 1' und 25µg 3', 165,1µg 1' und 50µg 3', 165,1µg 1' und 75µg 3', 165,1µg 1' und 100µg 3', 165,1µg 1' und 200µg 3', 206,4µg 1' und 12,5µg 3', 206,4µg 1' und 25µg 3', 206,4µg 1' und 50µg 3', 206,4µg 1' und 75µg 3', 206,4µg 1' und 100µg 3', 206,4µg 1' und 200µg 3', 412,8µg 1' und 12,5µg 3', 412,8µg 1' und 25µg 3', 412,8µg 1' und 50µg 3', 412,8µg 1' und 75µg 3', 412,8µg 1' und 100µg 3', 412,8µg 1' und 200µg 3' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 3 die Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid verwendet wird und in der 3 für Salmeterolxinafoat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 3' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 3: 10µg 1 und 18,2µg 3, 10µg 1 und 36,3µg 3, 10µg 1 und 72,6µg 3, 10µg 1 und 108,9µg 3, 10µg 1 und 145,2µg 3, 10µg 1 und 290,4µg 3, 20µg 1 und 18,2µg 3, 20µg 1 und 36,3µg 3, 20µg 1 und 72,6µg 3, 20µg 1 und 108,9µg 3, 20µg 1 und 145,2µg 3, 20µg 1 und 290,4µg 3, 40µg 1 und 18,2µg 3, 40µg 1 und 36,3µg 3, 40µg 1 und 72,6µg 3, 40µg 1 und 108,9µg 3, 40µg 1 und 145,2µg 3, 40µg 1 und 290,4µg 3, 60µg 1 und 18,2µg 3, 60µg 1 und 36,3µg 3, 60µg 1 und 72,6µg 3, 60µg 1 und 108,9µg 3, 60µg 1 und 145,2µg 3, 60µg 1 und 290,4µg 3, 100µg 1 und 18,2µg 3, 100µg 1 und 36,3µg 3, 100µg 1 und 72,6µg 3, 100µg 1 und 108,9µg 3, 100µg 1 und 145,2µg 3, 100µg 1 und 290,4µg 3, 200µg 1 und 18,2µg 3, 200µg 1 und 36,3µg 3, 200µg 1 und 72,6µg 3, 200µg 1 und 108,9µg 3, 200µg 1 und 145,2µg 3, 200µg 1 und 290,4µg 3, 250µg 1 und 18,2µg 3, 250µg 1 und 36,3µg 3, 250µg 1 und 72,6µg 3, 250µg 1 und 108,9µg 3, 250µg 1 und 145,2µg 3, 250µg 1 und 290,4µg 3, 500µg 1 und 18,2µg 3, 500µg 1 und 36,3µg 3, 500µg 1 und 72,6µg 3, 500µg 1 und 108,9µg 3, 500µg 1 und 145,2µg 3, 500µg 1 und 290,4µg 3.

In analoger Art und Weise sind die pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen berechenbar, wenn statt des Salmeterolxinafoats die als ebenfalls erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz gelangenden Verbindungen 3 Salmeterol-4-Phenylzimtsäuresalz (4-Phenylcinnamat) und Salmeterol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäuresalz (5-(2,4-difluorphenyl)salicylat; Diflunisal) verwendet werden.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1, 2 und 3 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen erfindungsgemäß Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen.

Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Hilfsstoffs auch der Begriff Trägerstoff verwendet. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 entweder gemeinsam in einer, in zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

#### **A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:**

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1, 2 und 3 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1, 2 und 3 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders

bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, 2 und 3, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 und 3 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1, 2 beziehungsweise 3 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1, 2 und 3 ferner einen oder mehrere physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1, 2 und 3 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen

eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

- 5 Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1, 2 und 3 genannten  
10 Dosierungen pro Einmalgabe.

**B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 :**

- Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1, 2 und 3 im Treibgas  
15 gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1, 2 und 3 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1, 2 und 3 entweder jeweils gelöst, jeweils dispergiert oder gegebenenfalls nur eine oder zwei der Komponenten gelöst und die andere beziehungsweise die anderen Komponenten dispergiert enthalten sein können.
- 20 Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propanes, Butans, Cyclopropanes oder Cyclobutans. Die vorstehend  
25 genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

- Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere  
30 Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel, Konservierungsmittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-%  
35 an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3.

Liegen die Wirkstoffe 1, 2 und/oder 3 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

- 5 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur
- 10 Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können

15 und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

20 **C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:**

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder

25 alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die

30 restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1, 2 und 3, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete

35 anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure,

Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg /100ml, bevorzugt unter 50 mg/100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100ml. Generell sind solche Inhaltionslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder physiologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem physiologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern.

Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen

Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch physiologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

- 5 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten
- 10 Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

- Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 nur noch Benzalkoniumchlorid und
- 15 Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

- Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in
- 20 der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol
- 25 mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

- Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der
- 30 internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

- 35 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler

versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der

Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

- 5 Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt
- 10 wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°. Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.
- 15 Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

- Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die
- 20 Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

- Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische
- 25 schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres
- 30 Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

- Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch
- 35 angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die

Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebeine, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebeine verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

5

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

10

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

15

20

30

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

25

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

35

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%,

bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

5

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

- 10 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder
- 15 Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie
- 20 Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

25

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem

30 Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

35

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

5

### Formulierungsbeispiele

#### A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1'</u> -Bromid	100
Budesonid	200
Salmeterolxinafoat	55,9
Lactose	4721,6
<b>Summe</b>	5000

10

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1'</u> -Bromid	75
Fluticasone-propionat	125
Salmeterol-4-phenylcinnamat	50
Lactose	4802,5
<b>Summe</b>	5000

15

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1'</u> -Bromid	75
Mometasone-furoat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
<b>Summe</b>	5000

4)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
<u>1'</u> -Bromid	100
Fluticasone-propionat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
<b>Summe</b>	5000

5)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
<u>1'</u> -Bromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	12
Fluticasone-propionat	250
Lactose	24538
<b>Summe</b>	25000

5 6)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
<u>1'</u> -Bromid	75
Fluticasone-propionat	125
Salmeterol-diflunisal	50
Lactose	4802,5
<b>Summe</b>	5000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1'</u> -Bromid	0,035
Budesonid	0,4
Formoterolfumaratdihydrat	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

## 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteil	Gew-%
<u>1'</u> -Bromid	0,039
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterolxinafoat	0,033
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

## 3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1'</u> -Bromid	0,039
Mometasone-furoat	0,6
Salmeterol x diflunisal	0,066
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

## 5 4) Suspensionsaerosol:

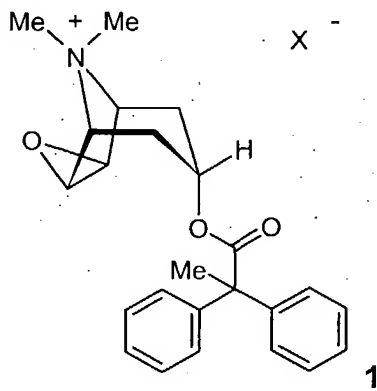
Bestandteile	Gew-%
<u>1'</u> -Bromid	0,035
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterol-4-phenylcinnamat	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

## 5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1'</u> -Bromid	0,039
Salmeterolxinafoat	0,033
Budesonid	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

# Patentansprüche

- 1) Arzneimittel für die Inhalation gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem Anticholinergikum der Formel 1,



worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,

wenigstens einem Corticosteroid (2) sowie wenigstens einem Betamimetikum (3), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1, 2 und 3 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei oder drei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe der Salze, in denen X<sup>-</sup> für ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid steht.

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone.
- 5) Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-{{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl}-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

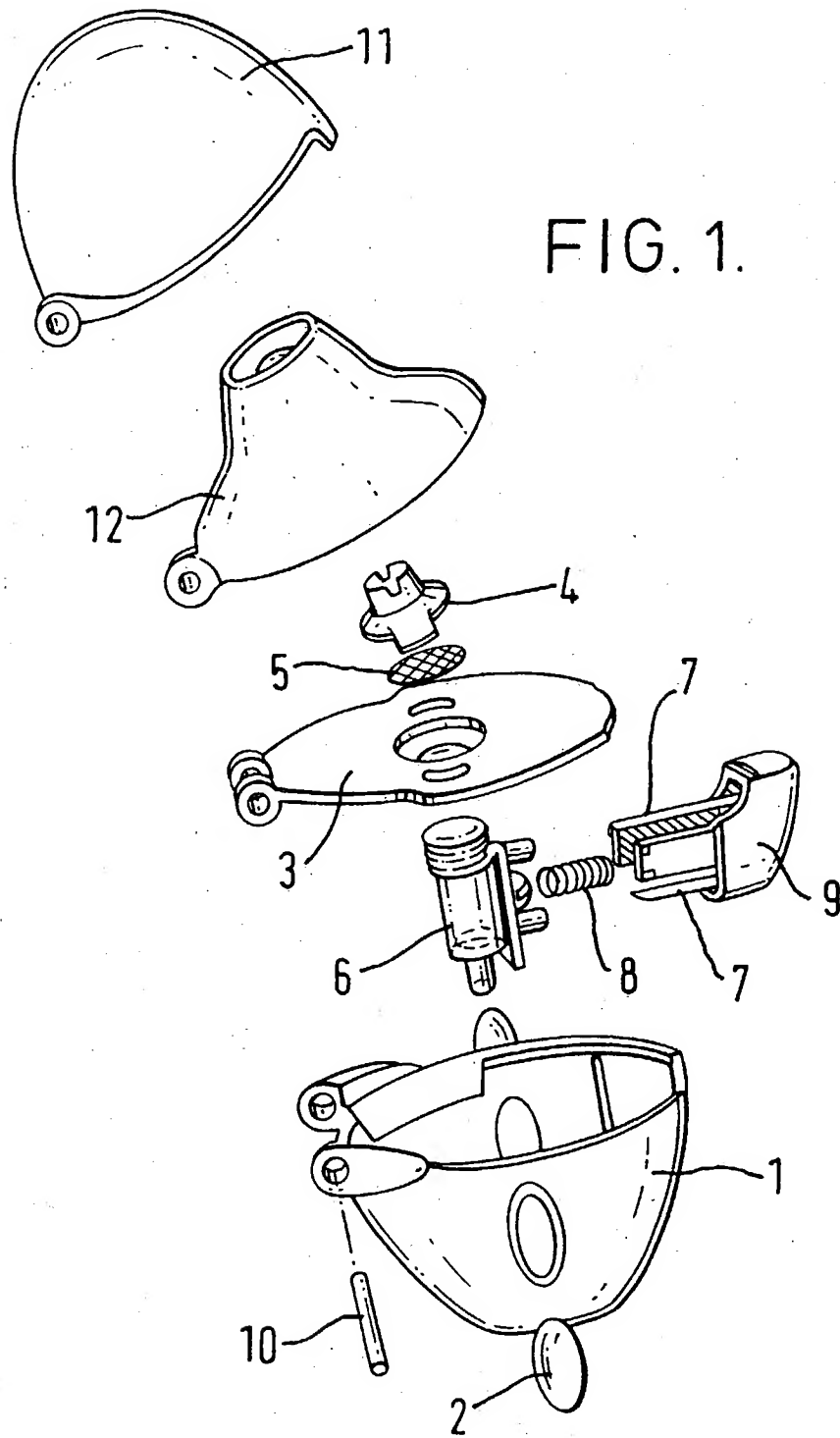
- 7) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Formoterol, Salmeterol, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol und 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1' zu 2 in einem Bereich von 1:250 bis 250:1, bevorzugt von 1:150 bis 150:1 liegen.
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 3 in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1 liegen.
- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1, 2 und 3 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg entspricht.
- 11) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.

- 13) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1, 2 und 3 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe enthält.
- 14) Inhalationspulver nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 15) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 13 oder 14.
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1, 2 und 3 enthält.
- 17) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1, 2 und 3 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.

- 21) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3 enthalten kann.
- 5 22) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 15 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 10 23) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.
- 24) Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 23 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von asthma oder COPD.

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis eines neuen Anticholinergikums, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu  
5 deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.



2 / 3

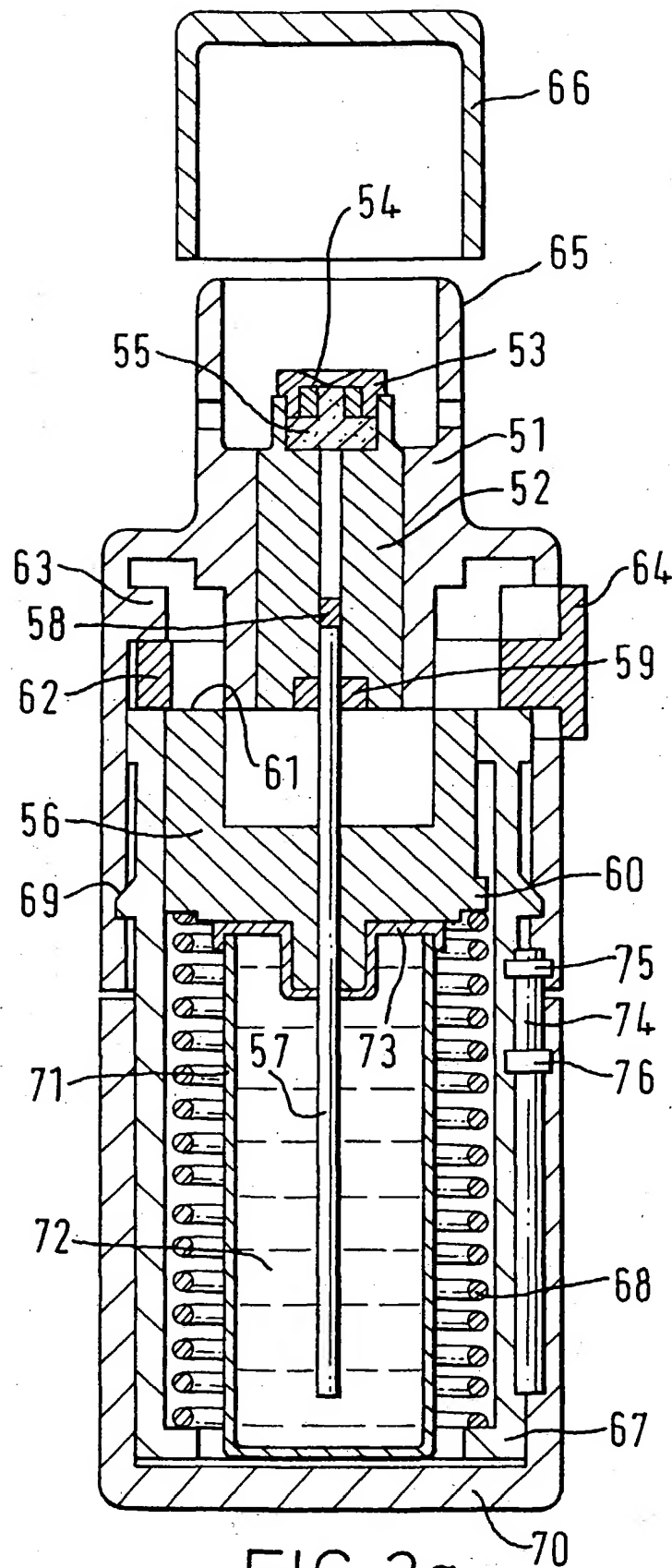


FIG. 2a.

3 / 3

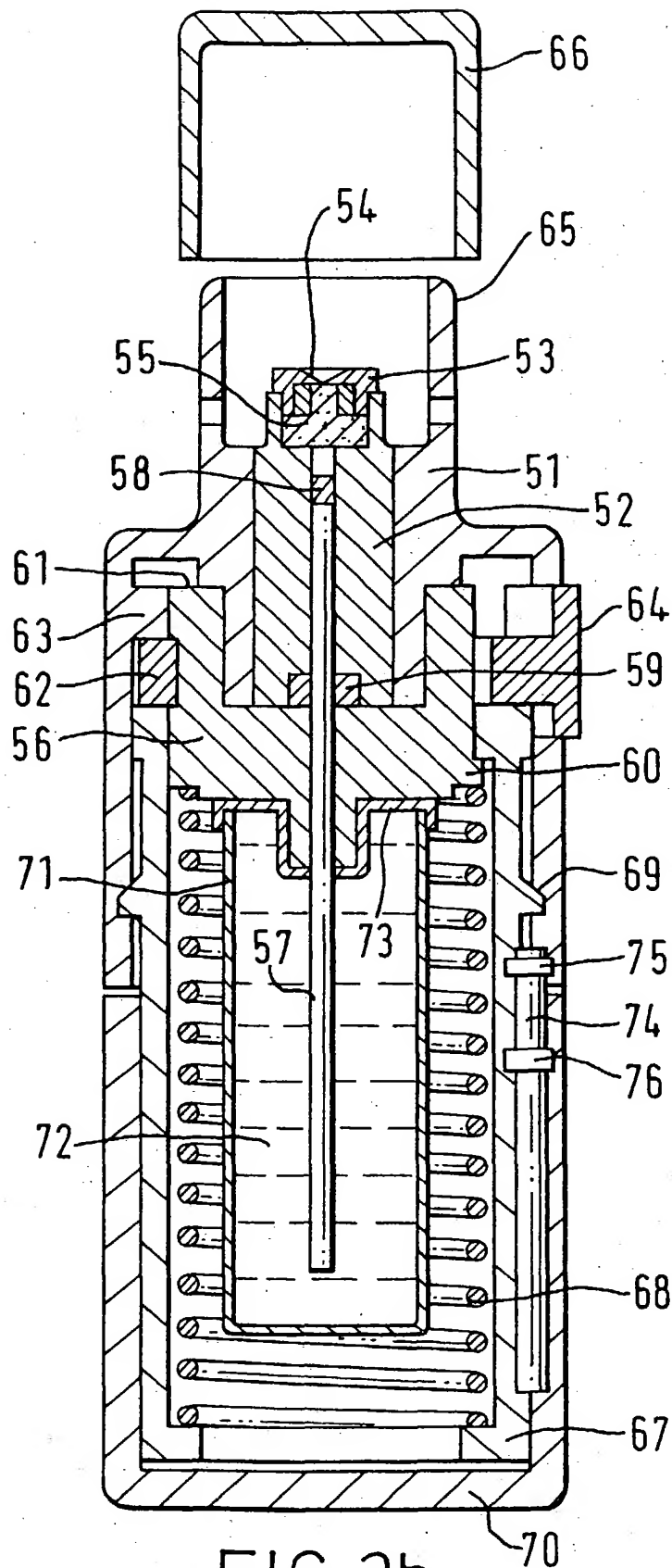


FIG. 2b.

81494pri.208

**Pharmaceutical compositions for inhalation containing a new anticholinergic in conjunction with corticosteroids and betamimetics**

- 5 The present invention relates to novel pharmaceutical compositions based on a new anticholinergic, corticosteroids and betamimetics, processes for preparing them and their use in the treatment of respiratory diseases.

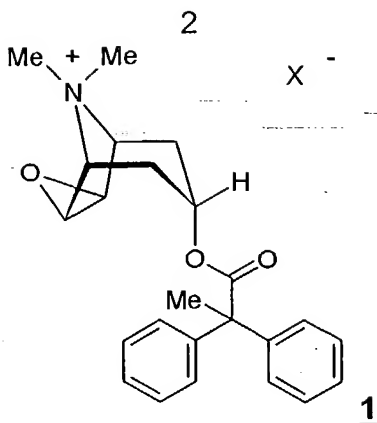
Description of the invention

- 10 The present invention relates to novel pharmaceutical compositions for inhalation based on a new anticholinergic, corticosteroids and betamimetics, processes for preparing them and their use in the treatment of respiratory diseases.

- Surprisingly, an unexpectedly beneficial therapeutic effect, particularly a synergistic effect can be observed in the treatment of inflammatory or obstructive diseases of the respiratory tract if a new anticholinergic is used with one or more corticosteroids and with one or more betamimetics. In view of this synergistic effect the pharmaceutical combinations according to the invention can be used in smaller doses than would be the case with the individual compounds used in monotherapy in the usual way. This reduces unwanted side effects such as may occur when corticosteroids and betamimetics are administered, for example.
- 15
- 20

- The effects mentioned above may be observed both when the three active substances are administered simultaneously in a single active substance formulation and when they are administered successively in separate formulations. According to the invention, it is preferable to administer the active substance ingredients simultaneously in a single formulation. The pharmaceutical compositions according to the invention are preferably administered by inhalation according to the invention.
- 25

Within the scope of the present invention the anticholinergics used are the salts of formula 1



wherein

X<sup>-</sup> denotes an anion with a single negative charge, preferably an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate.

Preferably, the salts of formula 1 are used wherein

X<sup>-</sup> denotes an anion with a single negative charge selected from the group consisting of chloride, bromide, 4-toluenesulphonate and methanesulphonate, preferably bromide.

Most preferably, the salts of formula 1 are used wherein

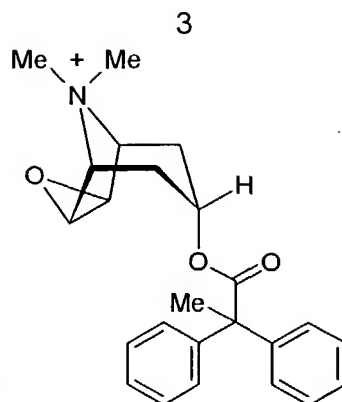
X<sup>-</sup> denotes an anion with a single negative charge selected from the group consisting of chloride, bromide and methanesulphonate, preferably bromide.

Particularly preferred according to the invention is the salt of formula 1 wherein

X<sup>-</sup> denotes bromide.

The salts of formula 1 are known from International Patent Application WO 02/32899. Any reference to the salts of formula 1 includes a reference to any hydrates and solvates thereof which may be obtained.

Within the scope of the present patent application, an explicit reference to the pharmacologically active cation of formula



can be recognised by the use of the designation 1'. Any reference to compounds 1 naturally includes a reference to the cation 1'.

- 5 Within the scope of the present invention, the word corticosteroids (hereinafter 2) denotes compounds selected from among flunisolide, beclomethasone, triamcinolone, budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide, rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 and dexamethasone. Preferably, compound 2 is selected from among flunisolide, beclomethasone, triamcinolone, budesonide,
- 10 fluticasone, mometasone, ciclesonide and dexamethasone. Most preferably, compound 2 is selected from among budesonide, fluticasone, mometasone and ciclesonide. In some cases, within the scope of the present patent application, the term steroids 2 may also be used on its own instead of the word corticosteroids 2.

- Any reference to steroids 2 within the scope of the present invention includes a
- 15 reference to salts or derivatives 2' which may be formed from the steroids. Examples of possible salts or derivatives 2' include: sodium salts, sulphobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates or furoates. In some cases the compounds of formula 2 may also occur in the form of their hydrates.

- 20 Examples of betamimetics 3 which may be used according to the invention include bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulphonterol, terbutaline, tolubuterol, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-
- 25 amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-

2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol or 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino]ethanol.

- 10 According to the invention the following betamimetics 3 are preferably used in the active substance combination: formoterol, salmeterol, 4-hydroxy-7-[2-([3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl)ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone,
- 15 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 20 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol or 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

25

Salmeterol salts or formoterol salts are preferably used as the long-acting betamimetics 3 according to the invention. Any reference to the term betamimetics 3 also includes a reference to the relevant enantiomers or mixtures thereof. For example, any reference to the preferred compounds 3 according to the invention, the salts of salmeterol and formoterol, also includes the relevant enantiomeric salts of *R*-salmeterol, *S*-salmeterol, *R,R*-formoterol, *S,S*-formoterol, *R,S*-formoterol, *S,R*-formoterol and the mixtures thereof, while the enantiomeric salts of *R*-salmeterol and *R,R*-formoterol are of particular importance. The compounds 3 may also be present according to the invention in the form of the hydrates or solvates thereof.

35

Within the scope of the present invention any reference to compounds 3 is to be understood as being a reference to physiologically acceptable acid addition salts. By physiologically acceptable acid addition salts of the betamimetics 3 are meant according to the invention pharmaceutically acceptable salts which are selected from

the salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylic acid or maleic acid. If desired, mixtures of the abovementioned acids may be used to prepare the salts 3.

5

According to the invention the salts of the betamimetics 3 selected from among the hydrochloride, hydrobromide, sulphate, phosphate, fumarate, methanesulphonate and xinafoate are preferred. Particularly preferably, in the case of salmeterol, the salts of 3 are selected from those salts which have a solubility in water of 0.1 mg/ml or less, preferably 0.05 mg/ml or less, most preferably 0.04 mg/ml or less. In this

10

context xinafoate, 4-phenylcinnamate and diflunisal are mentioned as particularly preferred salts of salmeterol. Particularly preferred salts 3 of salmeterol have a solubility in water of 0.035 mg/ml or less, such as for example 4-phenylcinnamate or diflunisal.

15

Particularly preferably, in the case of formoterol, the salts of 3 are selected from the hydrochloride, sulphate and fumarate, of which the hydrochloride and fumarate are particularly preferred. Of exceptional importance according to the invention is formoterol fumarate.

20

If, within the scope of the present invention, there is a reference to betamimetics which are not in the salt form, this can be taken to mean a reference to compounds 3'. For example, the preferred betamimetics 3' according to the invention which are not in salt form are the free base of formoterol or salmeterol, whereas the particularly preferred compounds 3 according to the invention are, for example, salmeterol

25

xinafoate, salmeterol 4-phenylcinnamate or formoterol fumarate.

Within the scope of the present invention the betamimetics 3 are optionally also referred to as sympathomimetics or beta-2-receptor agonists ( $\beta_2$ -agonists). All these names can be regarded as equivalent within the scope of the present invention.

30

The pharmaceutical combinations of 1, 2 and 3 according to the invention are preferably administered by inhalation. Suitable inhalable powders packed into suitable capsules (inhalettes) may be administered using suitable powder inhalers.

Accordingly, in one aspect, the present invention relates to a pharmaceutical

35

composition which contains a combination of 1, 2 and 3.

In another aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition which contains one or more salts 1, one or more compounds 2 and one or more compounds 3, optionally in the form of their solvates or hydrates. The active substances may be combined in a single preparation or contained in two or three  
5 separate formulations. Pharmaceutical compositions which contain the active substances 1, 2 and 3 in a single preparation are preferred according to the invention.

In another aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition which contains, in addition to therapeutically effective quantities of 1, 2 and 3, a  
10 pharmaceutically acceptable excipient. In another aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition which does not contain any pharmaceutically acceptable excipient in addition to therapeutically effective quantities of 1, 2 and 3.

The present invention also relates to the use of 1, 2 and 3 for preparing a pharmaceutical composition containing therapeutically effective quantities of 1, 2 and  
15 3 for treating inflammatory and/or obstructive diseases of the respiratory tract, particularly asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), by simultaneous or successive administration. In addition the pharmaceutical combinations according to the invention may be used to prepare a drug for treating cystic fibrosis or allergic alveolitis (farmer's lung), for example, by simultaneous or  
20 successive administration. The combinations of active substances according to the invention will not be used only if treatment with one of the pharmaceutically active ingredients is contraindicated.

The present invention also relates to the simultaneous or successive use of therapeutically effective doses of the combination of the above pharmaceutical  
25 compositions 1, 2 and 3 for treating inflammatory or obstructive diseases of the respiratory tract, particularly asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), provided that treatment with steroids or betamimetics is not contraindicated from a therapeutic point of view, by simultaneous or successive administration. The  
invention further relates to the simultaneous or successive use of therapeutically  
30 effective doses of the combination of the above pharmaceutical compositions 1, 2 and 3 for treating cystic fibrosis or allergic alveolitis (farmer's lung).

In the active substance combinations of 1, 2 and 3 according to the invention, ingredients 1, 2 and 3 may be present in the form of their enantiomers, mixtures of  
35 enantiomers or in the form of racemates. For example, the pharmaceutical

compositions according to the invention contain the active substances 1, 2 and 3 according to the invention in amounts such that a single administration corresponds to a dosage of the combination of active substances 1, 2 and 3 of 1 to 10000 µg, preferably from 10 to 2000 µg.

- 5 The proportions in which the active substances 1, 2 and 3 may be used in the active substance combinations according to the invention are variable. Active substances 1, 2 and 3 may possibly be present in the form of their solvates or hydrates. Depending on the choice of the compounds 1, 2 and 3, the weight ratios which may be used within the scope of the present invention vary on the basis of the different
- 10 molecular weights of the various compounds and their different potencies. As a rule, the pharmaceutical combinations according to the invention may contain compounds 1' and 2 in ratios by weight ranging from 1:250 to 250:1, preferably from 1:150 to 150:1. In the particularly preferred pharmaceutical combinations which contain in addition to 1' a compound selected from among budesonide, fluticasone,
- 15 mometasone and ciclesonide as steroid 2, the weight ratios of 1' to 2 are most preferably in a range from about 1:40 to 40:1, more preferably in the range from 1:30 to 30:1.

For example, without restricting the scope of the invention thereto, preferred

20 combinations of 1 and 2 according to the invention may contain the cation 1' and one of the abovementioned preferred steroids 2 in the following proportions by weight: 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

25 The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of 1 and 2 are normally administered so that 1' and 2 are present together in doses of 5 to 5000µg, preferably from 10 to 2000µg, more preferably from 15 to 1000µg, even more preferably from 20 to 800µg, preferably according to the

30 invention from 30 to 700µg, preferably from 40 to 600µg, preferably from 50 to 500 µg, preferably from 40 to 500 µg, more preferably from 50 to 400 µg per single dose. For example, combinations of 1 and 2 according to the invention contain a quantity of 1' and steroid 2 such that the total dosage per single dose is about 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg,

35 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140 µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg,

335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg or the like. It is clear to the skilled man that these proposed dosages per single dose are not to be regarded as being restricted to the numerical values explicitly mentioned. Fluctuations of around  $\pm 2.5\mu\text{g}$ , particularly fluctuations in the decimal range, are also covered as will be apparent to anyone skilled in the art. In these dosage ranges the active substances 1' and 2 may be present in the weight ratios described above.

For example and without restricting the scope of the invention thereto, the combinations of 1 and 2 according to the invention may contain an amount of cation 1' and steroid 2 such that each single dose contains 16.5µg of 1' and 25µg of 2, 16.5µg of 1' and 25µg of 2, 16.5µg of 1' and 50µg of 2, 16.5µg of 1' and 100µg of 2, 16.5µg of 1' and 150µg of 2, 16.5µg of 1' and 200µg of 2, 16.5µg of 1' and 250µg of 2, 33.0µg of 1' and 25µg of 2, 33.0µg of 1' and 50µg of 2, 33.0µg of 1' and 100µg of 2, 33.0µg of 1' and 150µg of 2, 33.0µg of 1' and 200µg of 2, 33.0µg of 1' and 250µg of 2, 49.5 µg of 1' and 25µg of 2, 49.5µg of 1' and 50µg of 2, 49.5µg of 1' and 100µg of 2, 49.5µg of 1' and 150µg of 2, 49.5µg of 1' and 200µg of 2, 49.5µg of 1' and 250µg of 2, 82.6µg of 1' and 25µg of 2, 82.6µg of 1' and 50µg of 2, 82.6µg of 1' and 100µg of 2, 82.6µg of 1' and 150µg of 2, 82.6µg of 1' and 200µg of 2, 82.6µg of 1' and 250µg of 2, 165.1µg of 1' and 25µg of 2, 165.1µg of 1' and 50µg of 2, 165.1µg of 1' and 100µg of 2, 165.1µg of 1' and 150µg of 2, 165.1µg of 1' and 200µg of 2, 165.1µg of 1' and 250µg of 2, 206.4µg of 1' and 25µg of 2, 206.4µg of 1' and 50µg of 2, 206.4µg of 1' and 100µg of 2, 206.4µg of 1' and 150µg of 2, 206.4µg of 1' and 200µg of 2, 206.4µg of 1' and 250µg of 2, 412.8µg of 1' and 25µg of 2, 412.8µg of 1' and 50µg of 2, 412.8µg of 1' and 100µg of 2, 412.8µg of 1' and 150µg of 2, 412.8µg of 1' and 200µg of 2, 412.8µg of 1' and 250µg of 2.

If the active substance combination wherein the bromide is used as the salt 1 and 2 denotes one of the preferred steroids disclosed hereinbefore is used as a preferred combination of 1 and 2 according to the invention, the quantities of active substances 1' and 2 administered per single dose as specified by way of example correspond to the following quantities of 1 and 2 administered per single dose: 20µg of 1 and 25µg of 2, 20µg of 1 and 50µg of 2, 20µg of 1 and 100µg of 2, 20µg of 1 and 150µg of 2, 20µg of 1 and 200µg of 2, 20µg of 1 and 250µg of 2,

- 40µg of 1 and 25µg of 2, 40µg of 1 and 25µg of 2, 40µg of 1 and 50µg of 2, 40µg of 1 and 100µg of 2, 40µg of 1 and 150µg of 2, 40µg of 1 and 200µg of 2, 40µg of 1 and 250µg of 2, 60µg of 1 and 25µg of 2, 60µg of 1 and 50µg of 2, 60µg of 1 and 100µg of 2, 60µg of 1 and 150µg of 2, 60µg of 1 and 200µg of 2, 60µg of 1 and 250µg of 2, 100µg of 1 and 25µg of 2, 100µg of 1 and 50µg of 2, 100µg of 1 and 100µg of 2, 100µg of 1 and 150µg of 2, 100µg of 1 and 200µg of 2, 100µg of 1 and 250µg of 2, 200µg of 1 and 25µg of 2, 200µg of 1 and 50µg of 2, 200µg of 1 and 100µg of 2, 200µg of 1 and 150µg of 2, 200µg of 1 and 200µg of 2, 200µg of 1 and 250µg of 2, 250µg of 1 and 25µg of 2, 250µg of 1 and 50µg of 2, 250µg of 1 and 100µg of 2, 250µg of 1 and 150µg of 2, 250µg of 1 and 200µg of 2, 250µg of 1 and 250µg of 2, 500µg of 1 and 25µg of 2, 500µg of 1 and 50µg of 2, 500µg of 1 and 100µg of 2, 500µg of 1 and 150µg of 2, 500µg of 1 and 200µg of 2, 500µg of 1 and 250µg of 2.
- At the same time the ratio of 1 to 3 may be 1:300 to 30:1, preferably from 1:230 to 20:1, more preferably from 1:150 to 10:1, still more preferably from 1:50 to 5:1, more preferably from 1:35 to 2:1.

- In the case of formoterol, for example, the active substance combinations according to the invention may contain 1' and 3' in ratios by weight which are, for example, in the range from about 1:10 to 300:1, preferably 1:5 to 200:1, preferably 1:3 to 150:1, more preferably from 1:2 to 100:1.

- For example and without restricting the scope of the invention thereto, preferred combinations of 1 and 3 according to the invention contain the pharmacologically active cation 1' and formoterol 3' in the following ratios by weight: 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, 99:1, 100:1.

- The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of 1 and 3 are normally used so that the pharmacologically active cation 1' and formoterol 3' are present together in doses from 5 to 5000µg, preferably from 10 to 2000µg, more preferably from 15 to 1000µg, still more preferably from 20

to 800µg, preferably according to the invention from 30 to 600µg, preferably from 40 to 500µg.

For example, the combinations of 1 and 3 according to the invention contain an amount of cation 1' and formoterol 3' such that the total dosage per single dose is about 10µg, 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, or similar. It is clear to the skilled man that these proposed dosages per single dose are not to be regarded as being restricted to the numerical values explicitly mentioned. Fluctuations of around  $\pm 2.5\mu\text{g}$ , particularly fluctuations in the decimal range, are also covered as will be apparent to anyone skilled in the art. In these dosage ranges the active substances 1' and 3' are present in the weight ratios described above.

For example and without restricting the scope of the invention thereto, the combinations of 1 and 3 according to the invention contain an amount of cation 1' and formoterol 3' such that they contain, per single dose, for example 8.3µg of 1' and 2.5µg of 3', 8.3µg of 1' and 4.9µg of 3', 8.3µg of 1' and 9.8µg of 3', 8.3µg of 1' and 14.7µg of 3', 8.3µg of 1' and 19.6µg of 3', 8.3µg of 1' and 24.4µg of 3', 16.5µg of 1' and 2.5µg of 3', 16.5µg of 1' and 4.9µg of 3', 16.5µg of 1' and 9.8µg of 3', 16.5µg of 1' and 14.7µg of 3', 16.5µg of 1' and 19.6µg of 3', 16.5µg of 1' and 24.4µg of 3', 33.0µg of 1' and 2.5µg of 3', 33.0µg of 1' and 4.9µg of 3', 33.0µg of 1' and 9.8µg of 3', 33.0µg of 1' and 14.7µg of 3', 33.0µg of 1' and 19.6µg of 3', 33.0µg of 1' and 24.4µg of 3', 49.5µg of 1' and 2.5µg of 3', 49.5µg of 1' and 4.9µg of 3', 49.5µg of 1' and 9.8µg of 3', 49.5µg of 1' and 14.7µg of 3', 49.5µg of 1' and 19.6µg of 3', 49.5µg of 1' and 24.4µg of 3', 82.6µg of 1' and 2.5µg of 3', 82.6µg of 1' and 4.9µg of 3', 82.6µg of 1' and 9.8µg of 3', 82.6µg of 1' and 14.7µg of 3', 82.6µg of 1' and 19.6µg of 3', 82.6µg of 1' and 24.4µg of 3', 165.1µg of 1' and 2.5µg of 3', 165.1µg of 1' and 4.9µg of 3', 165.1µg of 1' and 9.8µg of 3', 165.1µg of 1' and 14.7µg of 3', 165.1µg of 1' and 19.6µg of 3', 165.1µg of 1' and 24.4µg of 3', 206.4µg of 1' and 2.5µg of 3', 206.4µg of 1' and 4.9µg of 3', 206.4µg of 1' and

9.8µg of 3', 206.4µg of 1' and 14.7µg of 3', 206.4µg of 1' and 19.6µg of 3', 206.4µg of 1' and 24.4µg of 3', 412.8µg of 1' and 2.5µg of 3', 412.8µg of 1' and 4.9µg of 3', 412.8µg of 1' and 9.8µg of 3', 412.8µg of 1' and 14.7µg of 3', 412.8µg of 1' and 19.6µg of 3', 412.8µg of 1' and 24.4µg of 3'.

5

If the active substance combination wherein the salt 1 is the bromide and 3 denotes formoterol fumarate is used as a preferred combination of 1 and 3 according to the invention, the quantities of active substances 1' and 3 administered per single dose as specified by way of example correspond to the following quantities of 1 and 3.

10 administered per single dose: 10µg of 1 and 2.9µg of 3, 10µg of 1 and 5.7µg of 3, 10µg of 1 and 11.5µg of 3, 10µg of 1 and 17.2µg of 3, 10µg of 1 and 22.9µg of 3, 10µg of 1 and 28.5µg of 3, 20µg of 1 and 2.9µg of 3, 20µg of 1 and 5.7µg of 3, 20µg of 1 and 11.5µg of 3, 20µg of 1 and 17.2µg of 3, 20µg of 1 and 22.9µg of 3, 20µg of 1 and 28.5µg of 3, 40µg of 1 and 2.9µg of 3, 40µg of 1 and 5.7µg of 3,  
15 40µg of 1 and 11.5µg of 3, 40µg of 1 and 17.2µg of 3, 40µg of 1 and 22.9µg of 3, 40µg of 1 and 28.5µg of 3, 60µg of 1 and 2.9µg of 3, 60µg of 1 and 5.7µg of 3, 60µg of 1 and 11.5µg of 3, 60µg of 1 and 17.2µg of 3, 60µg of 1 and 22.9µg of 3, 60µg of 1 and 28.5µg of 3, 100µg of 1 and 2.9µg of 3, 100µg of 1 and 5.7µg of 3, 100µg of 1 and 11.5µg of 3, 100µg of 1 and 17.2µg of 3, 100µg of 1 and 22.9µg of 3,  
20 100µg of 1 and 28.5µg of 3, 200µg of 1 and 2.9µg of 3, 200µg of 1 and 5.7µg of 3, 200µg of 1 and 11.5µg of 3, 200µg of 1 and 17.2µg of 3, 200µg of 1 and 22.9µg of 3, 200µg of 1 and 28.5µg of 3, 250µg of 1 and 2.9µg of 3, 250µg of 1 and 5.7µg of 3, 250µg of 1 and 11.5µg of 3, 250µg of 1 and 17.2µg of 3, 250µg of 1 and 22.9µg of 3, 250µg of 1 and 28.5µg of 3, 500µg of 1 and 2.9µg of 3, 500µg of 1 and 5.7µg of 3, 500µg of 1 and 11.5µg of 3, 500µg of 1 and 17.2µg of 3, 500µg of 1 and 22.9µg of 3, 500µg of 1 and 28.5µg of 3.

25

If the active substance combination wherein 3 denotes formoterol fumarate dihydrate and the salt 1 is the bromide is used as a preferred combination of 1 and 3

30 according to the invention, the quantities of active substances 1' and 3' administered per single dose as specified by way of example correspond to the following quantities of 1 and 3 administered per single dose: 10µg of 1 and 3µg of 3, 10µg of 1 and 6µg of 3, 10µg of 1 and 12µg of 3, 10µg of 1 and 18µg of 3, 10µg of 1 and 24µg of 3, 10µg of 1 and 30µg of 3, 20µg of 1 and 3µg of 3, 20µg of 1 and 6µg of 3, 20µg of 1 and 12µg of 3, 20µg of 1 and 18µg of 3, 20µg of 1 and 24µg of 3, 20µg of 1 and 30µg of 3, 40µg of 1 and 3µg of 3, 40µg of 1 and 6µg of 3, 40µg of 1 and 12µg of 3, 40µg of 1 and 18µg of 3, 40µg of 1 and 24µg of 3, 40µg of 1 and 30µg of 3, 60µg of 1 and 3µg of 3, 60µg of 1 and 6µg of 3, 60µg of 1 and 12µg of 3, 60µg of 1 and 18µg of 3, 60µg of 1 and 24µg of 3, 60µg of 1 and 30µg of 3, 100µg of 1

35

- and 3µg of 3, 100µg of 1 and 6µg of 3, 100µg of 1 and 12µg of 3, 100µg of 1 and 18µg of 3, 100µg of 1 and 24µg of 3, 100µg of 1 and 30µg of 3, 200µg of 1 and 3µg of 3, 200µg of 1 and 6µg of 3, 200µg of 1 and 12µg of 3, 200µg of 1 and 18µg of 3, 200µg of 1 and 24µg of 3, 200µg of 1 and 30µg of 3, 250µg of 1 and 3µg of 3, 250µg of 1 and 6µg of 3, 250µg of 1 and 12µg of 3, 250µg of 1 and 18µg of 3, 250µg of 1 and 24µg of 3, 250µg of 1 and 30µg of 3, 500µg of 1 and 3µg of 3, 500µg of 1 and 6µg of 3, 500µg of 1 and 12µg of 3, 500µg of 1 and 18µg of 3, 500µg of 1 and 24µg of 3, 500µg of 1 and 30µg of 3.
- 10 In the case of salmeterol, for example, the active substance combinations according to the invention may contain 1' and 3' in ratios by weight which are in the range from about 1:30 to 400:1, preferably 1:25 to 200:1, preferably 1:20 to 100:1, more preferably from 1:15 to 50:1, for example.
- 15 For example, and without restricting the scope of the invention thereto, the preferred combinations of 1 and 3 according to the invention may contain the cation 1' and salmeterol 3' in the following ratios by weight: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1.

- The pharmaceutical compositions according to the invention containing the combinations of 1 and 3 are normally used so that the cation 1' and salmeterol 3' are present together in doses from 5 to 5000µg, preferably from 10 to 2000µg, more preferably from 15 to 1000µg, still more preferably from 20 to 800µg, preferably according to the invention from 30 to 750µg, preferably from 40 to 700µg.

- For example, the combinations of 1 and 3 according to the invention contain an amount of 1' and salmeterol 3' such that the total dosage per single dose is about
- 30 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg,

580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg or the like. It is clear to the skilled man that these proposed

dosages per single dose are not to be regarded as being restricted to the numerical values explicitly mentioned. Fluctuations of around  $\pm 2.5\mu\text{g}$ , particularly fluctuations in the decimal range, are also covered as will be apparent to anyone skilled in the art. In these dosage ranges the active substances 1' and 3' are present in the weight ratios described above.

- 10 For example and without restricting the scope of the invention thereto, the combinations of 1 and 3 according to the invention contain an amount of cation 1' and salmeterol 3' such that they contain, per single dose, for example 8.3µg of 1' and 12.5µg of 3', 8.3µg of 1' and 25µg of 3', 8.3µg of 1' and 50µg of 3', 8.3µg of 1' and 75µg of 3', 8.3µg of 1' and 100µg of 3', 8.3µg of 1' and 200µg of 3', 16.5µg of 1' and 12.5µg of 3', 16.5µg of 1' and 25µg of 3', 16.5µg of 1' and 50µg of 3', 16.5µg of 1' and 75µg of 3', 16.5µg of 1' and 100µg of 3', 16.5µg of 1' and 200µg of 3', 33.0µg of 1' and 12.5µg of 3', 33.0µg of 1' and 25µg of 3', 33.0µg of 1' and 50µg of 3', 33.0µg of 1' and 75µg of 3', 33.0µg of 1' and 100µg of 3', 33.0µg of 1' and 200µg of 3', 49.5µg of 1' and 12.5µg of 3', 49.5µg of 1' and 25µg of 3', 49.5µg of 1' and 50µg of 3', 49.5µg of 1' and 75µg of 3', 49.5µg of 1' and 100µg of 3', 49.5µg of 1' and 200µg of 3', 82.6µg of 1' and 12.5µg of 3', 82.6µg of 1' and 25µg of 3', 82.6µg of 1' and 50µg of 3', 82.6µg of 1' and 75µg of 3', 82.6µg of 1' and 100µg of 3', 82.6µg of 1' and 200µg of 3', 165.1µg of 1' and 12.5µg of 3', 165.1µg of 1' and 25µg of 3', 165.1µg of 1' and 50µg of 3', 165.1µg of 1' and 75µg of 3', 165.1µg of 1' and 100µg of 3', 165.1µg of 1' and 200µg of 3', 206.4µg of 1' and 12.5µg of 3', 206.4µg of 1' and 25µg of 3', 206.4µg of 1' and 50µg of 3', 206.4µg of 1' and 75µg of 3', 206.4µg of 1' and 100µg of 3', 206.4µg of 1' and 200µg of 3', 412.8µg of 1' and 12.5µg of 3', 412.8µg of 1' and 25µg of 3', 412.8µg of 1' and 50µg of 3', 412.8µg of 1' and 75µg of 3', 412.8µg of 1' and 100µg of 3', 412.8µg of 1' and 200µg of 3'.

If the active substance combination wherein the bromide is used as the salt 1 and 3 denotes salmeterol xinafoate is used as a preferred combination of 1 and 3

according to the invention, the quantities of active substances 1' and 3' administered per single dose as specified by way of example correspond to the following quantities of 1 and 3 administered per single dose: 10µg of 1 and 18.2µg of 3, 10µg of 1 and 36.3µg of 3, 10µg of 1 and 72.6µg of 3, 10µg of 1 and 108.9µg of 3, 10µg of 1 and 145.2µg of 3, 10µg of 1 and 290.4µg of 3, 20µg of 1 and 18.2µg of 3, 20µg of 1 and 36.3µg of 3, 20µg of 1 and 72.6µg of 3, 20µg of 1 and 108.9µg of 3, 20µg of

1 and 145.2µg of 3, 20µg of 1 and 290.4µg of 3, 40µg of 1 and 18.2µg of 3, 40µg of 1 and 36.3µg of 3, 40µg of 1 and 72.6µg of 3, 40µg of 1 and 108.9µg of 3, 40µg of 1 and 145.2µg of 3, 40µg of 1 and 290.4µg of 3, 60µg of 1 and 18.2µg of 3, 60µg of 1 and 36.3µg of 3, 60µg of 1 and 72.6µg of 3, 60µg of 1 and 108.9µg of 3, 60µg of 1 and 145.2µg of 3, 60µg of 1 and 290.4µg of 3, 100µg of 1 and 18.2µg of 3, 100µg of 1 and 36.3µg of 3, 100µg of 1 and 72.6µg of 3, 100µg of 1 and 108.9µg of 3, 100µg of 1 and 145.2µg of 3, 100µg of 1 and 290.4µg of 3, 200µg of 1 and 18.2µg of 3, 200µg of 1 and 36.3µg of 3, 200µg of 1 and 72.6µg of 3, 200µg of 1 and 108.9µg of 3, 200µg of 1 and 145.2µg of 3, 200µg of 1 and 290.4µg of 3, 250µg of 1 and 18.2µg of 3, 250µg of 1 and 36.3µg of 3, 250µg of 1 and 72.6µg of 3, 250µg of 1 and 108.9µg of 3, 250µg of 1 and 145.2µg of 3, 250µg of 1 and 290.4µg of 3, 500µg of 1 and 18.2µg of 3, 500µg of 1 and 36.3µg of 3, 500µg of 1 and 72.6µg of 3, 500µg of 1 and 108.9µg of 3, 500µg of 1 and 145.2µg of 3, 500µg of 1 and 290.4µg of 3.

15

The quantities of active substance in the pharmaceutical combinations according to the invention can be calculated analogously if instead of salmeterol xinafoate the compounds 3 salmeterol-4-phenylcinnamic acid salt (4-phenylcinnamate) and salmeterol-5-(2,4-difluorophenyl)salicylic acid salt (5-(2,4-difluorophenyl)salicylate; diflunisal) are used, which are equally preferred according to the invention.

The active substance combinations of 1, 2 and 3 according to the invention are preferably administered by inhalation. For this purpose, ingredients 1, 2 and 3 have to be made available in forms suitable for inhalation. Inhalable preparations include inhalable powders, propellant-containing metering aerosols or propellant-free inhalable solutions. Inhalable powders according to the invention containing the combination of active substances 1, 2 and 3 may consist of the active substances on their own or of a mixture of the active substances with physiologically acceptable excipients. Within the scope of the present invention the term carrier may optionally be used instead of the term excipient. Within the scope of the present invention, the term propellant-free inhalable solutions also includes concentrates or sterile inhalable solutions ready for use. The preparations according to the invention may contain the combination of active substances 1, 2 and 3 either together in one formulation or in two or three separate formulations. These formulations which may be used within the scope of the present invention are described in more detail in the next part of the specification.

**A) Inhalable powder containing the combinations of active substances 1 , 2 and 3 according to the invention:**

The inhalable powders according to the invention may contain 1 , 2 and 3 either on their own or in admixture with suitable physiologically acceptable excipients.

- 5 If the active substances 1 , 2 and 3 are present in admixture with physiologically acceptable excipients, the following physiologically acceptable excipients may be used to prepare these inhalable powders according to the invention:
- monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextran), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients. Preferably, mono- or disaccharides are used, while the use of lactose or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates. For the purposes of the invention, lactose is the particularly preferred excipient, while lactose monohydrate is most particularly preferred.
- 10
- 15 Within the scope of the inhalable powders according to the invention the excipients have a maximum average particle size of up to 250µm, preferably between 10 and 150µm, most preferably between 15 and 80µm. It may sometimes seem appropriate to add finer excipient fractions with an average particle size of 1 to 9µm to the excipients mentioned above. These finer excipients are also selected from the group
- 20 of possible excipients listed hereinbefore. Finally, in order to prepare the inhalable powders according to the invention, micronised active substance 1 , 2 and 3, preferably with an average particle size of 0.5 to 10µm, more preferably from 1 to 5µm, is added to the excipient mixture. Processes for producing the inhalable powders according to the invention by grinding and micronising and lastly mixing the
- 25 ingredients together are known from the prior art. The inhalable powders according to the invention may be prepared and administered either in the form of a single powder mixture which contains both 1 and 2 and 3 or in the form of separate inhalable powders which contain only 1 , 2 or 3.

The inhalable powders according to the invention may be administered using inhalers

30 known from the prior art. Inhalable powders according to the invention which contain a physiologically acceptable excipient in addition to 1 , 2 and 3 may be administered, for example, by means of inhalers which deliver a single dose from a supply using a measuring chamber as described in US 4570630A, or by other means as described in DE 36 25 685 A. Preferably, the inhalable powders according to the invention

35 which contain physiologically acceptable excipients in addition to 1 , 2 and 3 are

packed into capsules (to produce so-called inhalettes) which are used in inhalers as described, for example, in WO 94/28958.

A particularly preferred inhaler for using the pharmaceutical combination according to the invention in inhalettes is shown in Figure 1.

- 5 This inhaler (Handyhaler) for inhaling powdered pharmaceutical compositions from capsules is characterised by a housing 1 containing two windows 2, a deck 3 in which there are air inlet ports and which is provided with a screen 5 secured via a screen housing 4, an inhalation chamber 6 connected to the deck 3 on which there is a push button 9 provided with two sharpened pins 7 and movable counter to a spring  
10 8, and a mouthpiece 12 which is connected to the housing 1, the deck 3 and a cover 11 via a spindle 10 to enable it to be flipped open or shut.

- If the inhalable powders according to the invention are to be packed into capsules (inhalers) for the preferred use described above, the quantities packed into each capsule should be 1 to 30mg, preferably 3 to 20mg, more particularly 5 to 10mg of  
15 inhalable powder per capsule. These capsules contain, according to the invention, either together or separately, the doses of 1, 2 and 3 mentioned hereinbefore for each single dose.

**B) Propellant gas-driven inhalation aerosols containing the combinations of active substances 1, 2 and 3 according to the invention:**

- 20 Inhalation aerosols containing propellant gas according to the invention may contain substances 1, 2 and 3 dissolved in the propellant gas or in dispersed form. 1, 2 and 3 may be present in separate formulations or in a single preparation, in which 1, 2 and 3 are either each dissolved, dispersed or only one or two of the components is or are dissolved and the other or others is or are dispersed. The propellant gases which  
25 may be used to prepare the inhalation aerosols according to the invention are known from the prior art. Suitable propellant gases are selected from among hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane and halohydrocarbons such as fluorinated derivatives of methane, ethane, propane, butane, cyclopropane or cyclobutane. The propellant gases mentioned above may be used on their own or in mixtures thereof.  
30 Particularly preferred propellant gases are halogenated alkane derivatives selected from TG134a, TG227 and mixtures thereof.

The propellant-driven inhalation aerosols according to the invention may also contain other ingredients such as co-solvents, stabilisers, surfactants, antioxidants, lubricants, preservatives and pH adjusters. All these ingredients are known in the art.

The inhalation aerosols containing propellant gas according to the invention may contain up to 5 wt.-% of active substance 1, 2 and/or 3. Aerosols according to the invention contain, for example, 0.002 to 5 wt.-%, 0.01 to 3 wt.-%, 0.015 to 2 wt.-%, 0.1 to 2 wt.-%, 0.5 to 2 wt.-% or 0.5 to 1 wt.-% of active substance 1, 2 and/or 3.

- 5 If the active substances 1, 2 and/or 3 are present in dispersed form, the particles of active substance preferably have an average particle size of up to 10µm, preferably from 0.1 to 5µm, more preferably from 1 to 5µm.

The propellant-driven inhalation aerosols according to the invention mentioned above may be administered using inhalers known in the art (MDIs = metered dose inhalers).

- 10 Accordingly, in another aspect, the present invention relates to pharmaceutical compositions in the form of propellant-driven aerosols as hereinbefore described combined with one or more inhalers suitable for administering these aerosols. In addition, the present invention relates to inhalers which are characterised in that they contain the propellant gas-containing aerosols described above according to the invention. The present invention also relates to cartridges which are fitted with a suitable valve and can be used in a suitable inhaler and which contain one of the above-mentioned propellant gas-containing inhalation aerosols according to the invention. Suitable cartridges and methods of filling these cartridges with the inhalable aerosols containing propellant gas according to the invention are known from the prior art.

**C) Propellant-free inhalable solutions or suspensions containing the combinations of active substances 1, 2 and 3 according to the invention:**

- It is particularly preferred to use the active substance combination according to the invention in the form of propellant-free inhalable solutions and suspensions. The solvent used may be an aqueous or alcoholic, preferably an ethanolic solution. The solvent may be water on its own or a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol compared with water is not limited but the maximum is up to 70 percent by volume, more particularly up to 60 percent by volume and most preferably up to 30 percent by volume. The remainder of the volume is made up of water. The solutions or suspensions containing 1, 2 and 3, separately or together, are adjusted to a pH of 2 to 7, preferably 2 to 5, using suitable acids. The pH may be adjusted using acids selected from inorganic or organic acids. Examples of suitable inorganic acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid. Examples of particularly suitable organic acids include ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid etc. Preferred inorganic acids are

hydrochloric and sulphuric acids. It is also possible to use the acids which have already formed an acid addition salt with one of the active substances. Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the above acids may be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying qualities, e.g. as flavourings, antioxidants or complexing agents, such as citric acid or ascorbic acid, for example. According to the invention, it is particularly preferred to use hydrochloric acid to adjust the pH.

According to the invention, the addition of edetic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, sodium edetate, as stabiliser or complexing agent is unnecessary in the present formulation. Other embodiments may contain this compound or these compounds. In a preferred embodiment the content based on sodium edetate is less than 100 mg/100ml, preferably less than 50mg/100ml, more preferably less than 20mg/100ml. Generally, inhalable solutions in which the content of sodium edetate is from 0 to 10mg/100ml are preferred.

Co-solvents and/or other excipients may be added to the propellant-free inhalable solutions according to the invention. Preferred co-solvents are those which contain hydroxyl groups or other polar groups, e.g. alcohols - particularly isopropyl alcohol, glycols - particularly propyleneglycol, polyethyleneglycol, polypropyleneglycol, glycolether, glycerol, polyoxyethylene alcohols and polyoxyethylene fatty acid esters. The terms excipients and additives in this context denote any pharmacologically acceptable substance which is not an active substance but which can be formulated with the active substance or substances in the physiologically suitable solvent in order to improve the qualitative properties of the active substance formulation. Preferably, these substances have no pharmacological effect or, in connection with the desired therapy, no appreciable or at least no undesirable pharmacological effect. The excipients and additives include, for example, surfactants such as soya lecithin, oleic acid, sorbitan esters, such as polysorbates, polyvinylpyrrolidone, other stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which guarantee or prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins and/or other additives known in the art. The additives also include physiologically acceptable salts such as sodium chloride as isotonic agents.

The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins and provitamins occurring in the human body.

Preservatives may be used to protect the formulation from contamination with pathogens. Suitable preservatives are those which are known in the art, particularly cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known from the prior art. The preservatives mentioned above are preferably present in concentrations of up to 50mg/100ml, more preferably between 5 and 20mg/100ml.

Preferred formulations contain, in addition to the solvent water and the combination of active substances 1, 2 and 3, only benzalkonium chloride and sodium edetate. In another preferred embodiment, no sodium edetate is present.

- 10 The propellant-free inhalable solutions according to the invention are administered in particular using inhalers of the kind which are capable of nebulising a small amount of a liquid formulation in the required therapeutic dose within a few seconds to produce an aerosol suitable for therapeutic inhalation. Within the scope of the present invention, preferred nebulisers are those in which a quantity of less than 15 100µL, preferably less than 50µL, more preferably between 20 and 30µL of active substance solution can be nebulised in preferably one spray action to form an aerosol with an average particle size of less than 20µm, preferably less than 10µm, in such a way that the inhalable part of the aerosol corresponds to the therapeutically effective quantity.
- 20 An apparatus of this kind for propellant-free delivery of a metered quantity of a liquid pharmaceutical composition for inhalation is described for example in International Patent Application WO 91/14468 and also in WO 97/12687 (cf. in particular Figures 6a and 6b). The nebulisers (devices) described therein are known by the name Respimat®.
- 25 This nebuliser (Respimat®) can advantageously be used to produce the inhalable aerosols according to the invention containing the combination of active substances 1, 2 and 3. Because of its cylindrical shape and handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, this device can be carried at all times by the patient. The nebuliser sprays a defined volume of pharmaceutical formulation using high 30 pressures through small nozzles so as to produce inhalable aerosols.

The preferred atomiser essentially consists of an upper housing part, a pump housing, a nozzle, a locking mechanism, a spring housing, a spring and a storage container, characterised by

- a pump housing which is secured in the upper housing part and which comprises at one end a nozzle body with the nozzle or nozzle arrangement,
- a hollow plunger with valve body,
- a power takeoff flange in which the hollow plunger is secured and which is located in the upper housing part,
- a locking mechanism situated in the upper housing part,
- a spring housing with the spring contained therein, which is rotatably mounted on the upper housing part by means of a rotary bearing,
- a lower housing part which is fitted onto the spring housing in the axial direction.

The hollow plunger with valve body corresponds to a device disclosed in WO 97/12687. It projects partially into the cylinder of the pump housing and is axially movable within the cylinder. Reference is made in particular to Figures 1 to 4, especially Figure 3, and the relevant parts of the description. The hollow plunger with valve body exerts a pressure of 5 to 60 Mpa (about 50 to 600 bar), preferably 10 to 60 Mpa (about 100 to 600 bar) on the fluid, the measured amount of active substance solution, at its high pressure end at the moment when the spring is actuated. Volumes of 10 to 50 microlitres are preferred, while volumes of 10 to 20 microlitres are particularly preferred and a volume of 15 microlitres per spray is most particularly preferred.

The valve body is preferably mounted at the end of the hollow plunger facing the nozzle body.

The nozzle in the nozzle body is preferably microstructured, i.e. produced by microtechnology. Microstructured nozzle bodies are disclosed for example in WO-94/07607; reference is hereby made to the contents of this specification, particularly Figure 1 therein and the associated description.

The nozzle body consists for example of two sheets of glass and/or silicon firmly joined together, at least one of which has one or more microstructured channels which connect the nozzle inlet end to the nozzle outlet end. At the nozzle outlet end there is at least one round or non-round opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide, the depth preferably being 4.5 to 6.5 microns while the length is preferably 7 to 9 microns.

In the case of a plurality of nozzle openings, preferably two, the directions of spraying of the nozzles in the nozzle body may extend parallel to one another or may be inclined relative to one another in the direction of the nozzle opening. In a nozzle body with at least two nozzle openings at the outlet end the directions of spraying

may be at an angle of 20 to 160° to one another, preferably 60 to 150°, most preferably 80 to 100°. The nozzle openings are preferably arranged at a spacing of 10 to 200 microns, more preferably at a spacing of 10 to 100 microns, most preferably 30 to 70 microns. Spacings of 50 microns are most preferred. The  
5 directions of spraying will therefore meet in the vicinity of the nozzle openings.

The liquid pharmaceutical preparation strikes the nozzle body with an entry pressure of up to 600 bar, preferably 200 to 300 bar, and is atomised into an inhalable aerosol through the nozzle openings. The preferred particle or droplet sizes of the aerosol  
10 are up to 20 microns, preferably 3 to 10 microns.

The locking mechanism contains a spring, preferably a cylindrical helical compression spring, as a store for the mechanical energy. The spring acts on the power takeoff flange as an actuating member the movement of which is determined by the position of a locking member. The travel of the power takeoff flange is  
15 precisely limited by an upper and lower stop. The spring is preferably biased, via a power step-up gear, e.g. a helical thrust gear, by an external torque which is produced when the upper housing part is rotated counter to the spring housing in the lower housing part. In this case, the upper housing part and the power takeoff flange have a single or multiple V-shaped gear.

20 The locking member with engaging locking surfaces is arranged in a ring around the power takeoff flange. It consists, for example, of a ring of plastic or metal which is inherently radially elastically deformable. The ring is arranged in a plane at right angles to the atomiser axis. After the biasing of the spring, the locking surfaces of the locking member move into the path of the power takeoff flange and prevent the  
25 spring from relaxing. The locking member is actuated by means of a button. The actuating button is connected or coupled to the locking member. In order to actuate the locking mechanism, the actuating button is moved parallel to the annular plane, preferably into the atomiser; this causes the deformable ring to deform in the annular plane. Details of the construction of the locking mechanism are given in  
30 WO 97/20590.

The lower housing part is pushed axially over the spring housing and covers the mounting, the drive of the spindle and the storage container for the fluid.

When the atomiser is actuated the upper housing part is rotated relative to the lower housing part, the lower housing part taking the spring housing with it. The spring is

thereby compressed and biased by means of the helical thrust gear and the locking mechanism engages automatically. The angle of rotation is preferably a whole-number fraction of 360 degrees, e.g. 180 degrees. At the same time as the spring is biased, the power takeoff part in the upper housing part is moved along by a given distance, the hollow plunger is withdrawn inside the cylinder in the pump housing, as a result of which some of the fluid is sucked out of the storage container and into the high pressure chamber in front of the nozzle.

If desired, a number of exchangeable storage containers which contain the fluid to be atomised may be pushed into the atomiser one after another and used in succession.

The storage container contains the aqueous aerosol preparation according to the invention.

The atomising process is initiated by pressing gently on the actuating button. As a result, the locking mechanism opens up the path for the power takeoff member. The biased spring pushes the plunger into the cylinder of the pump housing. The fluid leaves the nozzle of the atomiser in atomised form.

Further details of construction are disclosed in PCT Applications WO 97/12683 and WO 97/20590, to which reference is hereby made.

The components of the atomiser (nebuliser) are made of a material which is suitable for its purpose. The housing of the atomiser and, if its operation permits, other parts as well, are preferably made of plastics, e.g. by injection moulding. For medicinal purposes, physiologically safe materials are used.

Figures 2a/b attached to this patent application, which are identical to Figures 6a/b of WO 97/12687, show the nebuliser (Respimat®) which can advantageously be used for inhaling the aqueous aerosol preparations according to the invention.

Figure 2a shows a longitudinal section through the atomiser with the spring biased while Figure 2b shows a longitudinal section through the atomiser with the spring relaxed.

The upper housing part (51) contains the pump housing (52) on the end of which is mounted the holder (53) for the atomiser nozzle. In the holder is the nozzle body (54) and a filter (55). The hollow plunger (57) fixed in the power takeoff flange (56) of the locking mechanism projects partially into the cylinder of the pump housing. At its end the hollow plunger carries the valve body (58). The hollow plunger is sealed off by

means of the seal (59). Inside the upper housing part is the stop (60) on which the power takeoff flange abuts when the spring is relaxed. On the power takeoff flange is the stop (61) on which the power takeoff flange abuts when the spring is biased.

- 5 After the biasing of the spring the locking member (62) moves between the stop (61) and a support (63) in the upper housing part. The actuating button (64) is connected to the locking member. The upper housing part ends in the mouthpiece (65) and is sealed off by means of the protective cover (66) which can be placed thereon.

- 10 The spring housing (67) with compression spring (68) is rotatably mounted on the upper housing part by means of the snap-in lugs (69) and rotary bearing. The lower housing part (70) is pushed over the spring housing. Inside the spring housing is the exchangeable storage container (71) for the fluid (72) which is to be atomised. The storage container is sealed off by the stopper (73) through which the hollow plunger projects into the storage container and is immersed at its end in the fluid (supply of active substance solution).

- 15 The spindle (74) for the mechanical counter is mounted in the covering of the spring housing. At the end of the spindle facing the upper housing part is the drive pinion (75). The slider (76) sits on the spindle.

The nebuliser described above is suitable for nebulising the aerosol preparations according to the invention to produce an aerosol suitable for inhalation.

- 20 If the formulation according to the invention is nebulised using the method described above (Respimat®) the quantity delivered should correspond to a defined quantity with a tolerance of not more than 25%, preferably 20% of this amount in at least 97%, preferably at least 98% of all operations of the inhaler (spray actuations). Preferably, between 5 and 30 mg of formulation, most preferably between 5 and 20 mg of  
25 formulation are delivered as a defined mass on each actuation.

However, the formulation according to the invention may also be nebulised by means of inhalers other than those described above, e.g. jet stream inhalers.

- 30 Accordingly, in a further aspect, the invention relates to pharmaceutical formulations in the form of propellant-free inhalable solutions or suspensions as described above combined with a device suitable for administering these formulations, preferably in conjunction with the Respimat®. Preferably, the invention relates to propellant-free inhalable solutions or suspensions characterised by the combination of active substances 1, 2 and 3 according to the invention in conjunction with the device

known by the name Respimat®. In addition, the present invention relates to the above-mentioned devices for inhalation, preferably the Respimat®, characterised in that they contain the propellant-free inhalable solutions or suspensions according to the invention as described hereinbefore.

- 5 The propellant-free inhalable solutions or suspensions according to the invention may take the form of concentrates or sterile inhalable solutions or suspensions ready for use, as well as the above-mentioned solutions and suspensions designed for use in a Respimat®. Formulations ready for use may be produced from the concentrates, for example, by the addition of isotonic saline solutions. Sterile  
10 formulations ready for use may be administered using energy-operated fixed or portable nebulisers which produce inhalable aerosols by means of ultrasound or compressed air by the Venturi principle or other principles.

- Accordingly, in another aspect, the present invention relates to pharmaceutical compositions in the form of propellant-free inhalable solutions or suspensions as  
15 described hereinbefore which take the form of concentrates or sterile formulations ready for use, combined with a device suitable for administering these solutions, characterised in that the device is an energy-operated free-standing or portable nebuliser which produces inhalable aerosols by means of ultrasound or compressed air by the Venturi principle or other methods.

- 20 The Examples which follow serve to illustrate the present invention in more detail without restricting the scope of the invention to the following embodiments by way of example.

**Examples of Formulations****A) Inhalable powders:**

1)

<b>Ingredients</b>	<b>µg per capsule</b>
<b>1'-bromide</b>	100
budesonide	200
salmeterol xinafoate	55.9
lactose	4721.6
<b>Total</b>	<b>5000</b>

5

2)

<b>Ingredients</b>	<b>µg per capsule</b>
<b>1'-bromide</b>	75
fluticasone propionate	125
salmeterol-4-phenylcinnamate	50
lactose	4802.5
<b>Total</b>	<b>5000</b>

3)

<b>Ingredients</b>	<b>µg per capsule</b>
<b>1'-bromide</b>	75
mometasone furoate	250
formoterol fumarate dihydrate	12
lactose	4715.5
<b>Total</b>	<b>5000</b>

10

4)

<b>Ingredients</b>	<b>µg per capsule</b>
<b>1'-bromide</b>	100
fluticasone propionate	250
formoterol fumarate dihydrate	12
lactose	4715.5
<b>Total</b>	<b>5000</b>

5)

Ingredients	µg per capsule
<u>1'</u> -bromide	200
formoterol fumarate dihydrate	12
fluticasone propionate	250
lactose	24538
<b>Total</b>	25000

6)

Ingredients	µg per capsule
<u>1'</u> -bromide	75
fluticasone propionate	125
salmeterol-diflunisal	50
lactose	4802.5
<b>Total</b>	5000

5

## B) Inhalable aerosols containing propellant gas:

1) Suspension aerosol:

Ingredients	Wt-%
<u>1'</u> -bromide	0.035
budesonide	0.4
formoterol fumarate dihydrate	0.066
soya lecithin	0.2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

10 2) Suspension aerosol:

Ingredients	Wt-%
<u>1'</u> -bromide	0.039
fluticasone propionate	0.3
salmeterol xinafoate	0.033
isopropyl myristate	0.1
TG 227	ad 100

## 3) Suspension aerosol:

Ingredients	Wt-%
<u>1'</u> -bromide	0.039
mometasone furoate	0.6
salmeterol x diflunisal	0.066
isopropyl myristate	0.1
TG 227	ad 100

## 4) Suspension aerosol:

Ingredients	Wt-%
<u>1'</u> -bromide	0.035
fluticasone propionate	0.3
salmeterol 4-phenylcinnamate	0.066
soya lecithin	0.2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

5

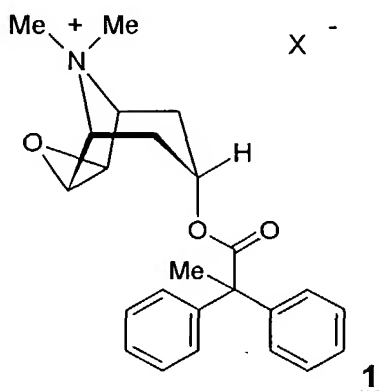
## 5) Suspension aerosol:

Ingredients	Wt-%
<u>1'</u> -bromide	0.039
salmeterol xinafoate	0.033
budesonide	0.4
absolute ethanol	0.5
isopropyl myristate	0.1
TG 227	ad 100

# Patent Claims

- 1) Pharmaceutical compositions for inhalation, characterised in that they contain at least one anticholinergic of formula 1

5



wherein

$X^-$  denotes an anion with a single negative charge, preferably an anion selected from the group consisting of chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate,

10

at least one corticosteroid (2) and at least one betamimetic (3), optionally in the form of the enantiomers, mixtures of the enantiomers or in the form of the racemates thereof, optionally in the form of the solvates or hydrates and optionally together with a physiologically acceptable excipient.

15

20

- 2) Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that the active substances 1, 2 and 3 are present either together in a single formulation or in two or three separate formulations.

25

- 3) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 and 2, characterised in that 1 is selected from the group of salts wherein  $X^-$  is a negatively charged anion selected from the group consisting of chloride, bromide, 4-toluenesulphonate and methanesulphonate, preferably bromide.

- 4) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 3, characterised in that 2 is selected from among flunisolide, beclomethasone, triamcinolone,

budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide, rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 and dexamethasone.

- 5) Pharmaceutical composition according to claim 4, characterised in that 2 is selected from among flunisolide, beclomethasone, triamcinolone, budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide and dexamethasone.
  
- 6) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 5, characterised in that 3 is selected from among bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulphonterol, terbutaline, tolubuterol, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.
  
- 7) Pharmaceutical composition according to claim 6, characterised in that 3 is selected from among formoterol, salmeterol, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol and

5 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol.

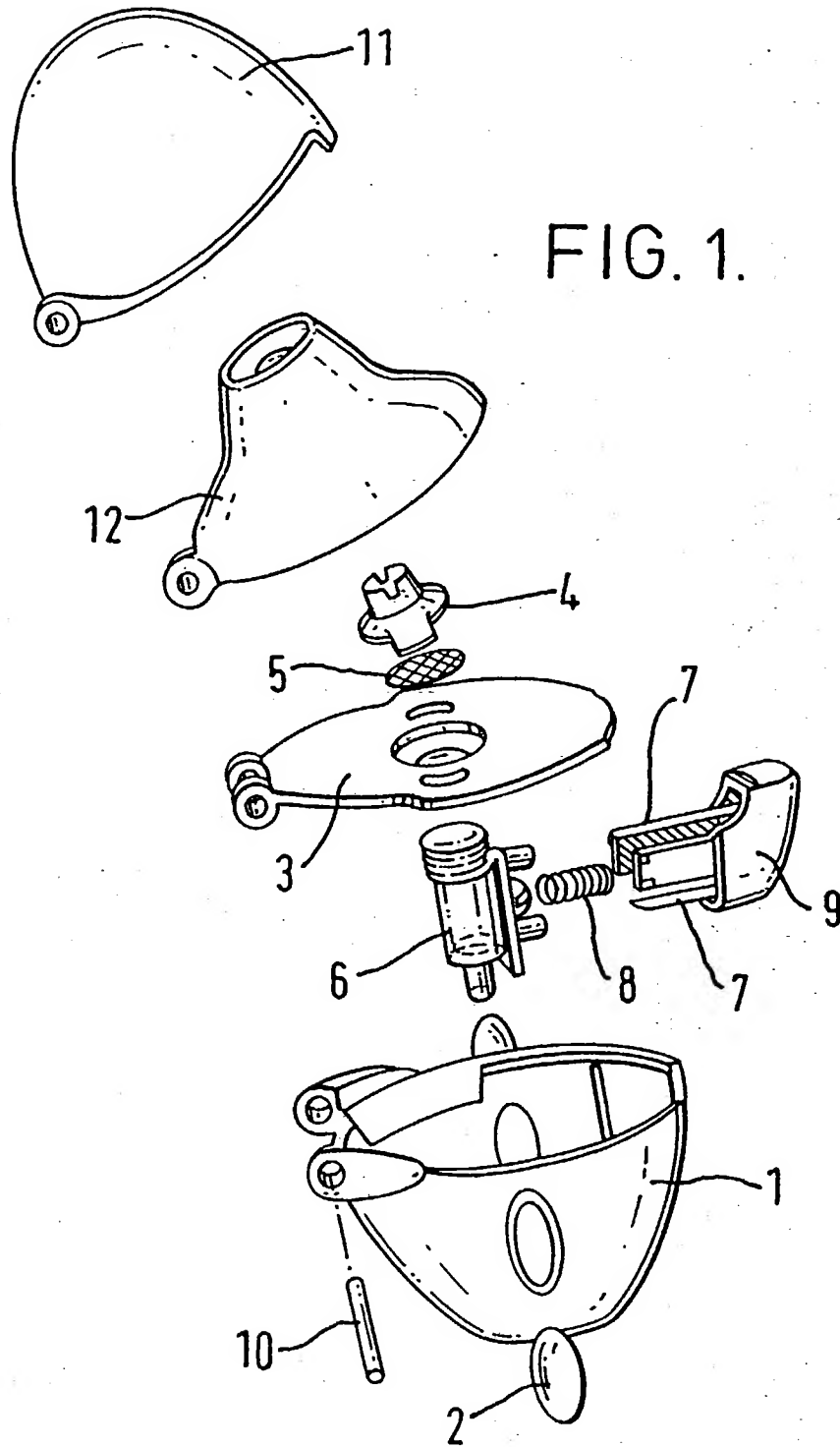
- 8) Pharmaceutical compositions according to one of claims 1 to 7, characterised in that the weight ratios of 1' to 2 are in the range from 1:250 to 250:1, preferably from 1:150 to 150:1.  
10
- 9) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 8, characterised in that the weight ratios of 1 to 3 are in the range from 1:300 to 30:1, preferably from 1:230 to 20:1.
- 10) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 9, characterised in that a single administration corresponds to a dose of the active substance combination 1, 2 and 3 of 1 to 10000µg, preferably from 10 to 2000µg.  
15
- 11) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 10, characterised in that it is in the form of a formulation suitable for inhalation.
- 12) Pharmaceutical composition according to claim 11, characterised in that it is a formulation selected from among inhalable powders, propellant-containing metering aerosols and propellant-free inhalable solutions or suspensions.  
20
- 13) Pharmaceutical composition according to claim 12, characterised in that it is an inhalable powder which contains 1, 2 and 3 in admixture with suitable physiologically acceptable excipients selected from among the monosaccharides, disaccharides, oligo- and polysaccharides, polyalcohols, salts, or mixtures of these excipients.  
25
- 14) Inhalable powder according to claim 13, characterised in that the excipient has a maximum average particle size of up to 250µm, preferably between 10 and 150µm.
- 30 15) Capsules, characterised in that they contain an inhalable powder according to claim 13 or 14.

- 16) Pharmaceutical composition according to claim 12, characterised in that it is an inhalable powder which contains only the active substances 1, 2 and 3 as its ingredients.
- 5 17) Pharmaceutical composition according to claim 12, characterised in that it is a propellant-containing inhalable aerosol which contains 1, 2 and 3 in dissolved or dispersed form.
- 10 18) Propellant-containing inhalable aerosol according to claim 17, characterised in that it contains, as propellant gas, hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane or halohydrocarbons such as chlorinated and/or fluorinated derivatives of methane, ethane, propane, butane, cyclopropane or cyclobutane.
- 19) Propellant-containing inhalable aerosol according to claim 18, characterised in that the propellant gas is TG134a, TG227 or a mixture thereof.
- 15 20) Propellant-containing inhalable aerosol according to claim 17, 18 or 19, characterised in that it optionally contains one or more other ingredients selected from among cosolvents, stabilisers, surfactants, antioxidants, lubricants and means for adjusting the pH.
- 21) Propellant-containing inhalable aerosol according to one of claims 17 to 20, characterised in that it may contain up to 5 wt.-% of active substance 1, 2 and/or 3.
- 20 22) Use of a capsule according to claim 15 in an inhaler, preferably in a Handyhaler.
- 23) Use of a composition according to one of claims 1 to 21 for preparing a medicament for treating inflammatory or obstructive diseases of the respiratory tract.
- 25 24) Use of a composition according to claim 23 for preparing a medicament for treating asthma or COPD.

**Abstract**

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions based on a new anticholinergic, corticosteroids and betamimetics, processes for preparing them and their use in the treatment of respiratory diseases.

FIG. 1.



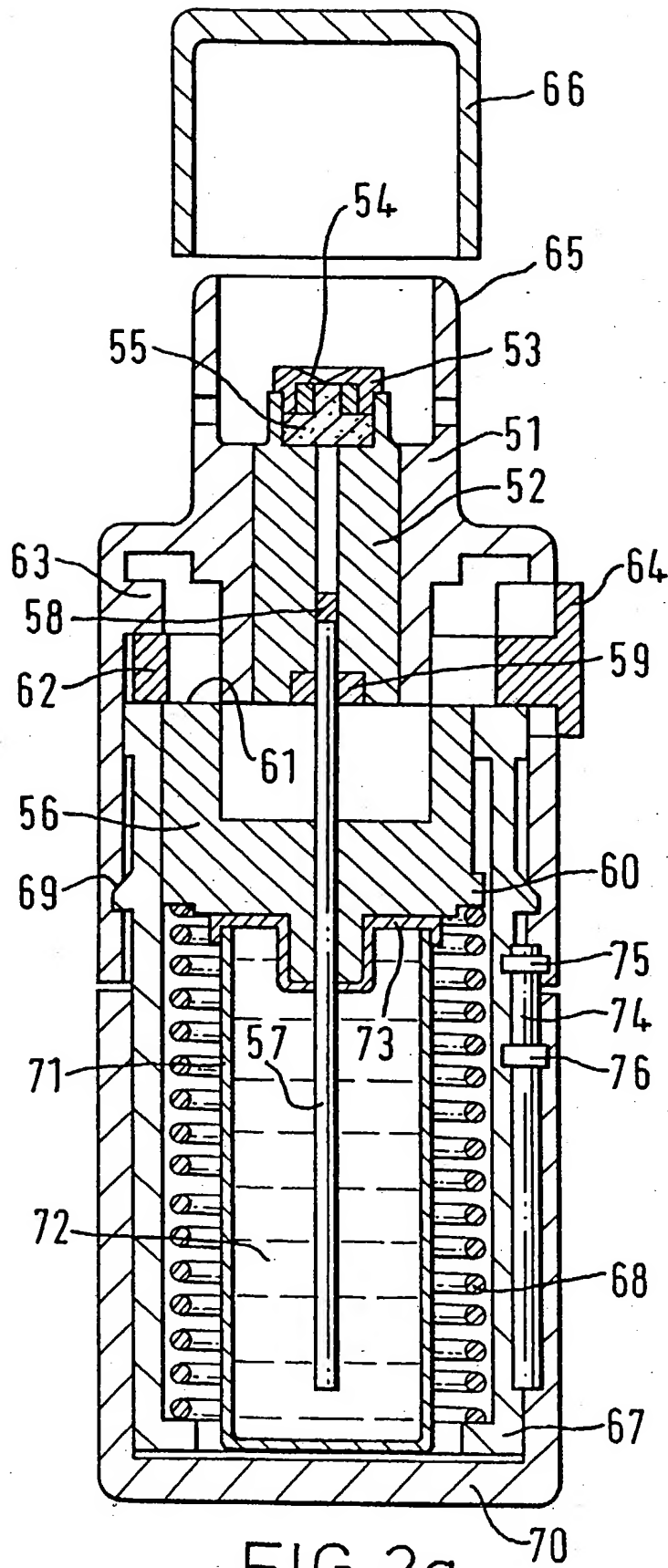


FIG. 2a.

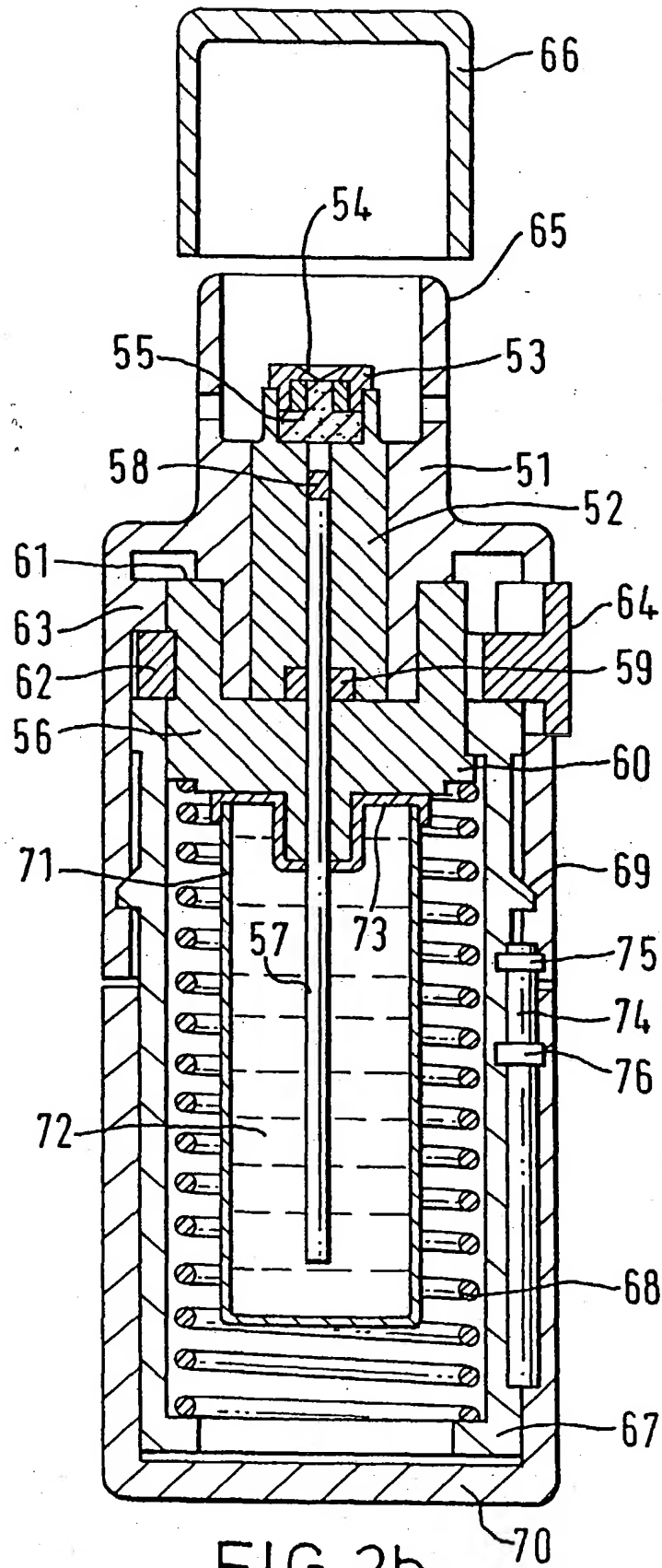


FIG. 2b.